

UNIVERSITÉ DE PARIS
FACULTÉ DE PHARMACIE
Série U. N° 21

**APPLICATION
DE LA 2-4 DINITROPHÉNYLHYDRAZINE
A L'ESSAI DE QUELQUES PRÉPARATIONS
GALÉNIQUES**

THÈSE
POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE
Docteur de l'Université de Paris
(PHARMACIE)

présentée et soutenue le décembre 1938

PAR
Marcel MOUTON
Pharmacien
Interne des Hôpitaux de Paris
Ex-Interne des Asiles de la Seine

JURY { MM. A. GORIS, *Président.*
R. FABRE, *Professeur.*
M. M. JANOT, *Maître de Conférences.*

PARIS
JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS
15, RUE RACINE, 15

1938

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Série U. N° 21

APPLICATION
DE LA 2-4 DINITROPHÉNYLHYDRAZINE
A L'ESSAI DE QUELQUES PRÉPARATIONS
GALÉNIQUES

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE

Docteur de l'Université de Paris
(PHARMACIE)

présentée et soutenue le décembre 1938

PAR

Marcel MOUTON

Pharmacien
Interne des Hôpitaux de Paris
Ex-Interne des Asiles de la Seine

JURY { MM. A. GORIS, *Président.*
R. FABRE, *Professeur.*
M. M. JANOT, *Maître de Conférences.*

PARIS

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1938

Personnel de la Faculté de Pharmacie de Paris

ADMINISTRATION

MM. DAMIENS, *Doyen*, *,  I.
P. LEBEAU, *Assesseur*, O. *,  I. Membre de l'Institut.
H. J. LIONNET, *Secrétaire*,  I.

PROFESSEURS

MM. LEBEAU, O. *,  I, Membre de l'Institut.	Pharmacie chimique.
GORIS, O. *,  I.	Pharmacie galénique.
DAMIENS, *,  I.	Chimie minérale.
HERISSEY, O. *,  I.	Chimie biologique.
SOMMELET, *,  I.	Chimie organique.
LUTZ, *,  I.	Cryptogamie et Microbiologie.
FABRE, *,  I.	Toxicologie.
LAUNOY, O. *,  I.	Zoologie.
DELABY, *,  I.	Chimie analytique.
PICON, *,  I.	Physique.
MASCLÉ,  I.	Histoire naturelle des médicaments simples d'origine végétale.
BACH,  I.	Botanique générale.

Doyens honoraires : MM. RADAIS, O. *,  I. — GUÉRIN O. *,  I.

Professeurs honoraires :

MM. BÉHAL, G. O. *,  I, et DELÉPINE, O. *,  I, Membres de l'Institut.
GUERBET, *,  I, PERROT, C. *,  I, COUTIERE, O. *,  I,
BOUGAULT, O. *,  I. et TASSILLY, O. *,  I.

MAITRES DE CONFÉRENCES

FLEURY,  I.	Hydrologie et Hygiène.
BEDÉL,  I.	Minéralogie, Législation et Déontologie pharmaceutiques.
RÉGNIER,  I.	Microbiologie.
CHARONNAT,  I.	Chimie et Pharmacie Chimique.
JANOT	Pharmacie galénique et biologie végétale.

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. DOMANGE, travaux pratiques de 1 ^{re} année.	Chimie générale et pharmaceutique.
GAUTIER,  A, trav. prat. de 2 ^e et 3 ^e année.	Chimie analytique.
PARIS.	Micrographie.
CORRIEZ.	Physique.
VALLETTE,  A.	Microbiologie.
GUILLOT, travaux pratiques de 4 ^e année.	Chimie biologique, Bromatologie et Pharmacie chimique.

Bibliothécaire en chef : M. GARNIER,  A.



A MONSIEUR LE PROFESSEUR ALBERT GORIS

Officier de la Légion d'honneur
Membre de l'Académie de Médecine
Directeur de la Pharmacie Centrale des Hôpitaux
et Hospices civils de Paris

En témoignage de ma respectueuse gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR RENÉ FABRE

**Professeur de Toxicologie à la Faculté de Pharmacie de Paris
et à l'Institut d'Hygiène Industrielle et de Médecine du Travail
à la Faculté de Médecine de Paris
Pharmacien en Chef du Groupe Hospitalier Necker-Enfants-Malades
Chevalier de la Légion d'honneur**

*En témoignage de mon respectueux dé-
vouement.*

A MONSIEUR MAURICE-MARIE JANOT

Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Paris

*En témoignage de ma sincère reconnaissance
et de mon profond dévouement.*

A MES PARENTS

Faible gage de mon affection.

AUX MIENS ET A MES AMIS

A LA MÉMOIRE D'UN BON CAMARADE

APPLICATION DE LA 2-4 DINITROPHÉNYLHYDRAZINE A L'ESSAI DE QUELQUES PRÉPARATIONS GALÉNIQUES

INTRODUCTION

Les réactifs de la fonction carbonyle $>C=O$, tels que l'hydroxylamine, la semicarbazide, la phénylhydrazine ne donnent pas toujours avec facilité des dérivés bien cristallisés, susceptibles de se prêter à un dosage ; aussi a-t-on cherché depuis quelque temps à augmenter le poids moléculaire des réactifs et surtout à y faire entrer des éléments ou groupements électronégatifs tels que Br ou NO^2 qui favorisent la production de combinaisons insolubles dans l'eau et même dans l'alcool et présentent des points de fusion nets.

Dans le cas de la phénylhydrazine, on a expérimenté divers composés dans lesquels un atome de brome ou un groupement nitré remplaçait un atome d'hydrogène du noyau benzénique contenu dans la phénylhydrazine.

La parabromophénylhydrazine et la paranitrophénylhydrazine ont donné dans la voie cherchée des résultats supérieurs à ceux obtenus avec le réactif primitif.

En continuant la substitution des groupements précités aux atomes d'hydrogène, on accroît l'insolubilité des hydrazones. On arrive donc ainsi à des dérivés disubstitués dont la 2-4 dinitrophénylhydrazine est le type.

Ce corps a été étudié simultanément en 1894 par PURGOTTI [73] en Italie et CURTIUS et DEDICHEN [28] en Allemagne. CURTIUS et MAYER [29] en 1907 élargissent

l'utilisation de ce produit, mais il semble que pendant une trentaine d'année la « carrière » de la 2-4 dinitrophénylhydrazine soit interrompue.

C'est seulement vers 1923 que son étude a été reprise et depuis lors, les mémoires concernant les travaux faits sur ce sujet se sont multipliés tant en Angleterre et en Amérique qu'en Espagne et en Allemagne.

On s'est étonné de l'oubli dans lequel était tombée la 2-4 dinitrophénylhydrazine durant cette longue période. D'après ALLEN [1] il serait dû au fait que les premiers expérimentateurs de ce réactif ne l'auraient appliqué exclusivement qu'aux aldéhydes et cétones de la série aromatique. Ceux-ci donnant déjà des produits cristallisés avec la phénylhydrazine elle-même, l'usage de la 2-4 dinitrophénylhydrazine n'offrait pas d'avantages particuliers.

C'est BRADY et ELSMIE [12] qui ont attiré l'attention des auteurs sur l'utilisation de ce réactif pour la caractérisation des aldéhydes aliphatiques.

La 2-4 dinitrophénylhydrazine donne en effet avec ces corps des hydrazones stables, de points de fusion nets et bien cristallisées. Leur obtention à cet état est facile grâce à la faible solubilité de ces dérivés dans l'alcool.

De plus, le poids moléculaire élevé de la 2-4 dinitrophénylhydrazine permet d'obtenir un poids déjà notable d'hydrazone avec de faibles quantités d'aldéhyde ou cétone, cette qualité trouve son application dans le dosage de ces composés à l'état de 2-4 dinitrophénylhydrazones.

Outre ces avantages, la 2-4 dinitrophénylhydrazine se conserve indéfiniment même à l'air, supériorité appréciable sur la phénylhydrazine qui, dans les mêmes conditions, s'oxyde; le jaunissement et le brunissement successifs de ce réactif traduisent cette altération inévitable, si l'on ne prend soin de conserver la phénylhydrazine en ampoules.

Le seul gros inconvénient présenté par la 2-4 dinitrophénylhydrazine est, encore à l'heure actuelle, son prix relativement élevé de trois francs environ le gramme.

Sa préparation a été donnée par différents auteurs : PURGOTTI [73], ALLEN [1], BRADY et ELSMIE [12].

Voici la technique donnée par ALLEN :

14 grammes de sulfate d'hydrazine sont introduits dans un becher de 125 cm³ avec 50 cm³ d'eau chaude, on agite bien et ajoute 35 grammes d'acétate de potassium afin de précipiter le sulfate de potassium.

Après cinq minutes d'ébullition, on refroidit un peu, ajoute 30 cm³ d'alcool, laisse refroidir complètement, puis filtre pour séparer le précipité cristallin qu'on lave sur le filtre avec 25 cm³ d'alcool chaud.

D'autre part, on dissout dans un appareil à reflux avec agitation 20 grammes de 2-4 dinitrochlorobenzène dans 100 cm³ d'alcool, on y ajoute la solution d'hydrazine préparée comme ci-dessus et l'on fait bouillir durant une heure tout en agitant.

Déjà au bout de 10 minutes, la plus grande partie du produit se sépare ; la condensation terminée, on refroidit et l'on filtre, puis on lave ce produit ainsi séparé sur le filtre avec 25 cm³ d'alcool chaud pour enlever le dinitrochlorobenzène qui n'a pas réagi, et ensuite avec un peu d'eau chaude pour dissoudre les sels minéraux.

On obtient ainsi 12 grammes de produit de point de fusion 192° et l'on peut encore retirer du filtrat en concentrant de moitié 5 grammes de produit moins pur qu'il faut faire recristalliser dans l'acétate d'éthyle, soit au total 17 grammes, ce qui correspond à un rendement de 82 %.

CAMPBELL [20] utilise le même procédé mais il remplace l'alcool éthylique par l'alcool isopropylique moins coûteux.

La 2-4 dinitrophénylhydrazine se présente sous la forme de cristaux rouges dont PURGOTTI [73] a étudié la structure. Au microscope il a noté l'existence de deux variétés cristallines : des lamelles appartenant au système monoclinique et des prismes, qu'il a démontré par de nombreuses expériences bien appartenir à la même substance.

D'après cet auteur, le point de fusion de la 2-4 dinitrophénylhydrazine est de 194°. CURTIUS et DEDICHEN [28] donnent 198°. Cette dernière constante se trouve plus en accord que la précédente avec celle déterminée par nous au laboratoire. Nous avons en effet trouvé au bloc de MAQUENNE : 199°-200°.

Ce réactif est insoluble à froid dans l'eau distillée et en-

core très peu soluble dans l'eau bouillante, difficilement soluble dans l'alcool à froid et à chaud, dans le benzène, le chloroforme et le sulfure de carbone.

Sa dissolution dans les alcalis et les carbonates alcalins a été étudiée par STRAIN [82].

La 2-4 dinitrophénylhydrazine se dissout à chaud dans les acides chlorhydriques et sulfuriques concentrés ou faiblement dilués.

Comme toutes les hydrazines, elle manifeste un caractère réducteur vis-à-vis de la liqueur de FEHLING et de la solution de nitrate d'argent ammoniacal, d'après CURTIUS et DEDICHEN [28].

KILLEN MACBETH et PRICE, outre l'étude qu'ils ont faite sur le spectre d'absorption des nitrophénylhydrazines [59], ont expérimenté l'action des bases sur la 2-4 dinitrophénylhydrazine [57] et, ultérieurement, sur les 2-4 dinitrophénylhydrazones [60]. Sur ces dernières, ils ont également étudié l'action du chlorure de titane [58].

Enfin, les dérivés de cette hydrazine, d'une part les sels de la base : chlorhydrate et nitrate, ont été préparés et étudiés par CURTIUS et DEDICHEN [28], d'autre part les composés obtenus par l'action du réactif sur les corps à groupement carbonyle constituent les 2-4 dinitrophénylhydrazones dont nous nous sommes proposé d'étudier quelques-uns, particulièrement en vue d'une application pratique à l'essai de quelques médicaments appartenant à la pharmacie galénique et dont les principes actifs sont des aldéhydes ou des cétones.

*
* *

L'exposé de ce travail se fera dans l'ordre suivant :

CHAPITRE I. — 2-4 dinitrophénylhydrazones. Généralités.

Première partie : Mode de formation. Préparation.

Purification et séparation des 2-4 dinitrophénylhydrazones. Régénération du dérivé carbonylé.

Deuxième partie : Caractères des 2-4 dinitrophénylhydrazones.

CHAPITRE II. — 2-4 dinitrophénylhydrazones des aldéhydes.

CHAPITRE III. — 2-4 dinitrophénylhydrazones des cétones.

CHAPITRE IV. — 2-4 dinitrophénylhydrazones des acides.

CONCLUSIONS.

*
* *

Avant d'aborder cet exposé, qu'il me soit permis de remercier Monsieur le Professeur A. GORIS de m'avoir fait l'honneur de m'accepter dans son laboratoire et de l'assurer de mes sentiments respectueusement reconnaissants pour la bienveillance qu'il m'a toujours témoignée.

Monsieur le Professeur R. FABRE, dont j'ai l'honneur d'être un des internes en pharmacie au Groupe Hospitalier Necker-Enfants Malades, a bien voulu faire partie du jury de cette thèse. Qu'il me permette de lui exprimer ici mes sentiments très respectueusement dévoués.

A Monsieur M.-M. JANOT, Maître de Conférences, qui m'a indiqué le sujet de ce travail, j'exprime ma profonde reconnaissance pour les nombreux conseils qu'il n'a cessé de me prodiguer et la grande cordialité avec laquelle il m'a toujours traité. Qu'il veuille bien trouver ici l'assurance de mon respectueux attachement.

Au cours de ces années de thèse, j'ai eu journellement l'occasion d'apprécier la complaisance de mon camarade Em. CIONGA, Docteur ès sciences, Maître de Conférences à la Faculté de Bucarest, dont l'expérience m'a été très précieuse, particulièrement dans mes débuts au laboratoire. J'ai fait souvent appel à la compétence de Monsieur R. POTTIER en chimie analytique. Enfin, la connaissance de la langue allemande de mes amis Ch. MENTZER et R. VIRATELLE m'a été également très utile pour la partie bibliographique de mon travail.

En même temps que je leur adresse mes remerciements bien sincères pour l'aide efficace qu'ils m'ont apportée, je leur exprime ainsi qu'à tous mes autres camarades du

laboratoire ma fidèle amitié. La serviabilité, l'ardent enthousiasme et la perpétuelle gaieté de tous ont contribué à faire de mes années de thèse la période la plus agréable de mes études.

Enfin, je remercie le Conseil de la Faculté qui m'a proposé pour l'attribution d'une part importante de la bourse Girard.

CHAPITRE I

2-4 DINITROPHÉNYLHYDRAZONES GÉNÉRALITÉS

PREMIÈRE PARTIE

**Mode de Formation. Préparation. Purification et
séparation des 2-4 dinitrophénylhydrazones.
Régénération du dérivé carbonylé.**

1. MODE DE FORMATION DES 2-4 DINITROPHÉNYLHYDRAZONES.

Il n'existe pas seulement des hydrazones résultant de l'action de la 2-4 dinitrophénylhydrazine sur les aldéhydes ou les cétones ; certains acides organiques donnent également avec ce réactif des dérivés du même genre.

Ce manque de spécificité du réactif pourrait être inquiétant si les conditions de formation de ces composés étaient dans tous les cas absolument identiques ; heureusement, il n'en est pas toujours ainsi.

En effet, dans la formation de ces hydrazones, peuvent intervenir de manière différente pour les unes et les autres, divers facteurs, les uns d'ordre physique, les autres d'ordre chimique.

Parmi les premiers, la solubilité et la température semblent être les plus importants. C'est ainsi que, par exemple, dans le dosage du camphre par la 2-4 dinitrophénylhydrazine, il faut tenir compte de la solubilité de l'hydrazone dans l'alcool.

FERNANDEZ, SOCIAS et TORRES [36], qui ont particulièrement étudié ce procédé de dosage, ont démontré que le rendement en 2-4 dinitrophénylhydrazone augmentait en employant des milieux hydroalcooliques aussi aqueux que le permettait la solubilité du camphre. Au chapitre consacré aux dérivés des cétones, nous montrerons l'application qui en a été faite pour le dosage du camphre.

La température, elle aussi, joue un rôle important dans la formation de ces hydrazones : alors qu'en général les aldéhydes et les cétones réagissent à froid sur la 2-4 dinitrophénylhydrazine pour donner des 2-4 dinitrophénylhydrazones, les acides exigent pour la formation de ces dérivés le concours de la chaleur à côté d'autres conditions expérimentales qui seront précisées plus loin.

En général, la préparation de l'hydrazone d'un acide s'effectue en faisant réagir la 2-4 dinitrophénylhydrazine sur l'acide organique en présence d'acide sulfurique au bain-marie. Il y a bien des variantes à ce procédé mais dans tous les cas le concours de la chaleur est exigé.

Par contre, la plupart des hydrazones des cétones et des aldéhydes s'obtiennent à froid ; cependant, la chaleur favorise et accélère la formation de certaines d'entre elles, c'est le cas de la 2-4 dinitrophénylhydrazone du camphre.

Néanmoins, dans la formation quantitative de certains de ces dérivés, une basse température augmente le rendement en hydrazone. C'est ainsi que pour doser l'aldéhyde benzoïque à l'état de 2-4 dinitrophénylhydrazone, il est avantageux d'effectuer la précipitation de l'hydrazone à 0°.

En résumé, on peut dire que toutes les 2-4 dinitrophénylhydrazones obtenues à partir des acides organiques se forment à chaud et exigent souvent quelques autres conditions expérimentales nullement indispensables à la formation des hydrazones des aldéhydes et des cétones. Par exemple, si l'on ajoute à froid à une solution aqueuse d'aldéhyde benzoïque renfermant de l'acide benzoïque provenant de l'oxydation de l'aldéhyde, de la solution de 2-4 dinitrophénylhydrazine, seule l'hydrazone de l'aldéhyde

précipite car, dans ces conditions, l'acide benzoïque ne donne pas de combinaison.

Parmi les facteurs chimiques, il est intéressant d'envisager l'influence de la constitution chimique sur le mode de formation des hydrazones et en particulier les circonstances les plus adéquates à la précipitation en relation avec les autres substances existant dans la molécule.

Sur ce point, un travail intéressant a été exécuté par FERNANDEZ et CASTILLO [34] et surtout par ce dernier dans une thèse soutenue à la Faculté de Madrid en 1934 [21].

Prenons comme exemple le camphre, ces auteurs ont étudié avec soin quelle influence pouvait exercer les groupes substituants situés dans la proximité du groupement carbonyle et plus particulièrement les substituants en position α par rapport à ce groupement.

Les conclusions furent les suivantes :

1° Les groupes électronégatifs en α exercent une action sur le groupement CO du camphre telle que les dérivés obtenus ne réagissent pas sur la 2-4 dinitrophénylhydrazine ou donnent des 2-4 dinitrophénylhydrazones avec de faibles rendements. Ainsi, dans l'acide α camphocarbone l'influence du groupement COOH se fait sentir défavorablement sur le rendement en hydrazone qui tombe à 51 %.

Avec l'acide α camphosulfonique de FREREJACQUE il ne se forme pas de 2-4 dinitrophénylhydrazone alors qu'il s'en produit une avec le dérivé β ou acide de REYCHLER. L'acide α subirait la tautomérie cétoénolique.

Le groupement NO² ne permet également pas la formation du dérivé hydraziné.

Le groupement CN, quoique électronégatif, n'empêche pas la production d'hydrazone; néanmoins celle-ci ne se fait qu'en proportion ne dépassant pas 46,7 %.

Le brome a la même action inhibitrice que le groupement NO².

Au cours de son travail de thèse, CASTILLO a tracé les courbes d'absorption dans l'ultra-violet des acides β camphosulfonique, α camphocarbone, du camphre mono-

bromé et du camphre lui-même. Il a ensuite comparé la courbe d'absorption de ce dernier à celle des précédents dérivés. Alors que les deux premières courbes se montrent très semblables à celles données par le camphre, celle du dérivé bromé en est tout à fait différente, ce qui est en accord avec la manière dont se comportent ces composés avec la 2-4 dinitrophénylhydrazine puisque le camphre bromé ne donne pas d'hydrazone à l'encontre des acides β camphosulfonique et α camphocarbonique.

2° *Les groupes électropositifs en α n'exercent aucune action sur le groupement CO.* On a ainsi obtenu la 2-4 dinitrophénylhydrazone de l'oxycamphre, formation qui vient à l'encontre de l'hypothèse de certains auteurs qui n'admettaient pas de groupement cétonique dans la formule de l'oxycamphre.

2. PRÉPARATION DES 2-4 DINITROPHÉNYLHYDRAZONES.

Nous laisserons de côté la préparation des 2-4 dinitrophénylhydrazones des acides qui sera étudiée au cours du chapitre consacré à l'étude de ces dérivés, pour n'envisager seulement que l'obtention des hydrazones des aldéhydes et des cétones.

BRADY et ELSMIE [12] ont donné deux méthodes de préparation de ces dérivés : dans la première, la 2-4 dinitrophénylhydrazine et l'aldéhyde ou la cétone sont mises en suspension dans l'alcool qui est porté à l'ébullition une heure. Par refroidissement, on obtient l'hydrazone ; la seconde méthode peut se résumer à l'addition du composé carbonylé à une solution de chlorhydrate de 2-4 dinitrophénylhydrazine dans l'acide chlorhydrique.

A chacune, des objections se sont présentées : dans la première méthode, la très faible solubilité de la 2-4 dinitrophénylhydrazine dans l'alcool nécessite l'emploi d'un grand excès de composé carbonylé si l'on veut éviter la cristallisation du réactif ; de plus, quand la 2-4 dinitrophénylhydrazone est très peu soluble dans l'alcool, comme c'est le

cas pour les hydrazones de certains dérivés aromatiques, elle forme une couche protectrice sur la 2-4 dinitrophénylhydrazine et de ce fait même une ébullition prolongée ne peut achever la réaction entre le réactif et le composé carbonylé. A la seconde méthode, on peut objecter d'une part, la faible solubilité du chlorhydrate de 2-4 dinitrophénylhydrazine, d'autre part que certains dérivés, peu solubles dans l'eau, ne réagissent pas d'une façon satisfaisante.

ALLEN [1] a préparé les 2-4 dinitrophénylhydrazones d'un grand nombre d'aldéhydes et de cétones des séries aliphatique et aromatique par mise en suspension de ces composés et de la 2-4 dinitrophénylhydrazine dans l'alcool, ébullition et addition d'acide chlorhydrique suivie d'une nouvelle ébullition et d'une addition d'eau jusqu'à trouble naissant.

BRADY [11], en 1931, a décrit un procédé plus simple que les précédents et qui lui a permis d'obtenir des hydrazones avec des composés, tels la fenchone, la pulégone et l'ionone qu'ALLEN n'avait pas réussi à préparer.

La technique est la suivante : 1 gramme de 2-4 dinitrophénylhydrazine est dissous dans 2 cm³ d'acide sulfurique concentré. On ajoute 15 cm³ d'alcool. Le composé carbonylé (1/200 mol.) est ajouté en solution alcoolique au réactif fraîchement préparé.

Dans certains cas, avec les aldéhydes aromatiques et les cétones, la 2-4 dinitrophénylhydrazone formée cristallise immédiatement et peut être recueillie et lavée à l'alcool froid. Dans d'autres cas, comme pour les cétones de la série grasse à poids moléculaires plus élevés, il est nécessaire de diluer quelque peu le mélange avec de l'acide sulfurique 2N. Enfin, avec certaines cétones comme la fenchone, le camphre, l'acétylacétone et la benzoylacétone, il est utile de laisser reposer le mélange d'un jour à l'autre.

Les 2-4 dinitrophénylhydrazones que nous avons préparées au laboratoire ont été obtenues en additionnant aux aldéhydes ou aux cétones mis en solution aqueuse, hydroalcoolique ou alcoolique, un réactif à la 2-4 dinitrophénylhy-

drazine dont la formule était variable suivant le cas. Celle que nous avons utilisée le plus souvent a été la suivante :

2-4 dinitrophénylhydrazine	1 gramme
Acide sulfurique	10 cm ³
Eau distillée	90 cm ³ ,

formule déjà employée précédemment par FERNANDEZ et SOCIAS [35] pour le dosage de la santonine dans le semen-contra. On peut préparer ce réactif en dissolvant à chaud un gramme de 2-4 dinitrophénylhydrazine dans les 100 cm³ du mélange eau-acide sulfurique, mais il est plus pratique de préparer tout d'abord, en mélangeant 10 cm³ d'acide sulfurique et 10 cm³ d'eau, de l'acide sulfurique au demi dans lequel la 2-4 dinitrophénylhydrazine se dissout immédiatement grâce au dégagement de chaleur fourni par la réaction. On complète ensuite à 100 cm³ et filtre.

En général, nous avons utilisé des réactifs aqueux de formules voisines de celle-ci, parfois même pour des aldéhydes et des cétones qui n'étaient solubles qu'en milieu alcoolique, tel le camphre par exemple. Dans certains cas, nous avons employé des réactifs alcooliques mais, dans toutes les formules de ces réactifs, l'acide sulfurique était présent.

Suivant les différents composés carbonylés mis en jeu, les conditions de formation des hydrazones ont varié, particulièrement quand on opérait dans un but quantitatif. Les facteurs les plus importants soumis à ces variations ont été la température et le temps.

Les précipités ont été ensuite recueillis sur creuset-filtres, lavés et séchés dans le vide sulfurique.

Les produits obtenus ont été purifiés.

3. PURIFICATION DES 2-4 DINITROPHÉNYLHYDRAZONES.

La purification des 2-4 dinitrophénylhydrazones se fait par recristallisation. On dissout l'hydrazone à chaud dans un solvant approprié, filtre à chaud et laisse refroidir ; le

dérivé cristallise. Il est ensuite recueilli sur creuset-filtre.

D'après ALLEN [1], l'alcool est le meilleur solvant pour les dérivés à bas point de fusion, les hydrazones à haut point de fusion, moins solubles, nécessitant pour leur solubilisation, l'addition à l'alcool de chloroforme ou d'acétate d'éthyle.

Les autres solvants utilisés à cet effet ont été l'acide acétique, le xylène, l'éther de pétrole, l'alcool propylique, l'alcool isopropylique, le nitrobenzène, le dioxane.

Les hydrazones que nous avons préparées au laboratoire ont été purifiées par recristallisation dans l'alcool, excepté celles des aldéhydes benzoïque et cinnamique pour lesquelles nous avons utilisé l'acide acétique.

4. SÉPARATION DES 2-4 DINITROPHÉNYLHYDRAZONES.

La séparation des 2-4 dinitrophénylhydrazones peut se faire comme l'indique STRAIN [82] par passage de ces dérivés en solution sur la colonne d'adsorption de TWIST, méthode particulièrement intéressante dans ce cas, la couleur des hydrazones permettant un sectionnement bien net de la colonne aux places particulières à chaque dérivé, opération souvent très délicate pour les composés incolores.

Beaucoup de substances peuvent être utilisées comme adsorbants pour les 2-4 dinitrophénylhydrazones ; celles qui semblent les plus recommandables sont : le talc, l'alumine fibreuse, le phosphate d'alumine, le phosphate tribasique de magnésium et la terre à foulon.

D'après STRAIN [82] également, la magnésie et les autres bases causent la décomposition des 2-4 dinitrophénylhydrazones ; c'est ainsi qu'une solution de 2-4 dinitrophénylhydrazone d'aldéhyde paratoluique dans le dichlorométhane passée sur une colonne de magnésie donne naissance à une formation périodique d'anneaux noirs.

Ainsi donc, pour séparer des composés carbonylés très voisins, on pourra les transformer en 2-4 dinitrophénylhydrazones et les séparer par adsorption. C'est le moyen

qu'ont employé DRUMM, SCARBOROUGH, et STEWART [32] pour isoler l'acide ascorbique de l'urine.

Les hydrazones ainsi séparées peuvent être transformées à nouveau en les aldéhydes ou cétones correspondantes.

5. RÉGÉNÉRATION DU COMPOSÉ CARBONYLÉ.

BRADY et PEAKIN [13] régénèrent le composé carbonylé de l'hydrazone par hydrolyse. Ayant traité certaines aldoximes par une solution chlorhydrique de chlorhydrate de 2-4 dinitrophénylhydrazine et obtenu en conséquence les 2-4 dinitrophénylhydrazones des aldéhydes correspondantes, ils ont libéré celles-ci par chauffage des hydrazones en présence d'acide sulfurique à une certaine concentration qu'ils ne précisent d'ailleurs pas.

STRAIN [82] recouvre les composés carbonylés de leurs hydrazones en traitant ces dérivés par des composés dicarbonylés tels le glyoxal, le méthylglyoxal ou le diacétyl.

SECONDE PARTIE

Caractères des 2-4 dinitrophénylhydrazones.

Les 2-4 dinitrophénylhydrazones sont des produits bien cristallisés, de belle couleur vive variant entre le jaune et le rouge. D'après STRAIN [82], cette qualité dépendrait de la dimension des cristaux et du solvant à partir duquel ils sont obtenus.

Cet auteur d'une part, et RODUTA et QUIBILAN [74] d'autre part, ont signalé l'existence d'une hydrazone de couleur noire, celle de l'aldéhyde paradiméthylamino-benzoïque sur le point de fusion de laquelle ils ne sont pas du tout en accord d'ailleurs.

Ces dérivés sont insolubles dans l'eau, plus ou moins solubles dans l'alcool et assez solubles dans les solvants organiques tels l'acide acétique, le nitrobenzène, le dichlorométhane, la pyridine, le dioxane, l'éther de pétrole.

L'examen spectroscopique des solutions de la 2-4 dinitrophénylhydrazine et de ces dérivés révèle que ces substances ont une grande bande d'absorption dans la partie violette du spectre.

Les 2-4 dinitrophénylhydrazones ont dans l'ensemble un point de fusion net ; dans certains cas néanmoins, la fusion s'accompagne d'une décomposition de l'hydrazone.

En général, ces constantes ont été prises au bloc de Maquenne, c'est également le procédé que nous avons employé.

Pour cette détermination, BRYANT [15] s'est servi de l'appareil de DENNIS et SHELTON [31] constitué par une barre en cuivre chauffée électriquement et dotée d'un potentiomètre gradué directement en degrés.

Bien souvent, pour une même hydrazone, les auteurs ont trouvé des points de fusion différents, c'est pourquoi nous avons cru utile de porter sur des tableaux répartis dans les chapitres suivants tous les points de fusion relevés dans la littérature, auxquels nous avons ajouté ceux déterminés par nous au laboratoire.

Chez tous ces dérivés le phénomène bien connu de l'alternance des points de fusion en fonction de la parité ou de l'imparité du nombre des atomes de carbone a été observé par ALLEN [1].

Enfin, pour une même 2-4 dinitrophénylhydrazone, il existe parfois deux variétés de points de fusion différents. Outre l'hydrazone de l'aldéhyde acétique au sujet de laquelle nous décrirons ultérieurement les controverses suscitées, on ne peut pas passer sous silence l'existence des isomères des 2-4 dinitrophénylhydrazones du furfurole, du méthylfurfurole et des dérivés de cet aldéhyde étudié presque simultanément par SIMON [76], BREDERECK [14] et FERNANDEZ et CASTILLO [34] ainsi que ceux des hydrazones de l'oxycamphre et de l'acide β camphosulfonique étudiés par les deux auteurs espagnols cités précédemment.

CHAPITRE II

2-4 DINITROPHÉNYLHYDRAZONES DES ALDÉHYDES

Un grand nombre de ces dérivés a été préparé tant à partir des aldéhydes de la série grasse qu'à partir de ceux de la série aromatique.

Tous les points de fusion des corps obtenus ont été déterminés et dans bien des cas, les auteurs ont trouvé pour une même hydrazone des points de fusion différents.

CAMPBELL [20] a mis en évidence ces contradictions en portant sur des tables tous les points de fusion des 2-4 dinitrophénylhydrazones des aldéhydes et cétones trouvés dans la littérature et en y ajoutant ceux qu'il a déterminés lui-même, soit sur des hydrazones déjà connues, soit sur d'autres de ces composés qui n'avaient pas encore été préparés.

Sur les tableaux I et II, nous avons inscrit tous les points de fusion des hydrazones des aldéhydes donnés par CAMPBELL en y ajoutant ceux non portés sur les tables de cet auteur et figurant déjà dans la littérature et quelques-uns déterminés par nous au laboratoire.

Parmi les hydrazones des aldéhydes de la série grasse, les plus anciennement connues sont celles de l'aldéhyde formique et de l'aldéhyde acétique déjà préparées par PURGOTTI [73] en 1894.

La dernière a particulièrement attiré l'attention des auteurs par les variations de son point de fusion. Celles-ci ont été attribuées par BRYANT [16] à l'existence d'une forme métastable et d'une forme stable fondant à 168°,5. C'est également l'opinion d'INGOLD, PRITCHARD et SMITH [51]

TABLEAU I. — *Points de fusion des 2-4 dinitrophénylhydrazones des aldéhydes acides aldéhydes et aldols de la série grasse (*)*.

Aldéhyde formique.....	155° (73) 155° (1) 167° (15)
	166° (20) <i>162°-165°</i> .
Aldéhyde acétique	147° (73) 147° (1) 167° (15)
	168°5 (16) 146° (51)
	162° {
	163°5-164°5 (82) 168° (20)
	147° {
	168°5 { (17)
Aldéhyde acétique trichloré (chloral)...	131° (72)
Aldéhyde propionique.....	155° (12) 155° (1) 156° (15)
	154° (20)
Aldéhyde n-butyrique	122° (12) 122° (1) 123° (15)
Aldéhyde isobutyrique.....	182° (12) 182° (1) 187° (15)
Aldéhyde n-valérique.....	98° (1)
Aldéhyde isovalérique.....	123° (12) 123° (1)
Aldéhyde triméthylacétique	210° (1)
Aldéhyde n-caproïque	104° (12) 104° (1)
Aldéhyde n-heptylique (œnanthol) ...	106° (12) 106° (1) 108° (20)
Aldéhyde n-octylique.....	106° (1)
Aldéhyde n-nonylique.....	96° (12) 96° (1) 100° (82)
Aldéhyde n-décylique.....	104° (1)
Aldéhyde n-undécylique.....	104° (1)
Aldéhyde n-duodécylique	106° (1)
Aldéhyde acrylique.....	165° (1) <i>176°-177°</i>
Aldéhyde α-méthyl β-éthylacrylique ...	159° (1)
Aldéhyde α-éthyl β-propylacrylique ..	122° (5)
β-bromo β-aldéhydoacrylate d'éthyle ..	193°-194° (51)
Aldéhyde crotonique	190° (11) 199°6 (17) <i>197°</i>
Aldéhyde α-bromocrotonique	220° déc. (51)
Glyoxal	326°-328° (82)
Méthylglyoxal	294° (51) 298° (32)
Ethylglyoxal	247° (51)
Acide glyoxylique.....	190° déc. (11)
Aldéhyde pyruvique.....	299°-300° (82)
Aldéhyde lévulique.....	235°5-236°5 (82)
Aldéhyde acide azélaïque.....	114°-115° (82)
Aldol propionique.....	161° (5)
Aldol isobutyrique.....	177° (5)
Aldol n-heptylique.....	124°5 (5)

(*) Dans ce tableau ainsi que dans les tableaux suivants ; les points de fusion d'une même hydrazone sont placés suivant l'ordre chronologique. Le dernier donné est donc le plus récent. Les points de fusion en italique sont ceux déterminés au laboratoire.

qui ont décrit deux variétés de points de fusion 146° et 162°.

D'après CAMPBELL [20], la forme métastable fusible à 147° serait une substance impure, souillée probablement

TABLEAU II. — *Points de fusion des 2-4-dinitrophénylhydrazones des aldéhydes de la série cyclique.*

Aldéhyde benzoïque	203° (73) 235° (28) 237° (20) 238°-239°.
Aldéhyde orthochlorobenzoïque	209° (58) 209° (9) 206°-207° (20)
Aldéhyde métachlorobenzoïque	256° (9)
Aldéhyde parachlorobenzoïque	270° (9)
Aldéhyde orthonitrobenzoïque	192° (73) 252° (9) 250° dec. (20)
Aldéhyde métanitrobenzoïque	268° (73) 292°-293° dec. (20)
Aldéhyde paranitrobenzoïque	320° (11)
Aldéhyde 2-4-dinitrobenzoïque	258° (24)
Aldéhyde 2-4-6-trinitrobenzoïque	208° (24)
Aldéhyde paradiméthylaminobenzoïque	324°-326° (82) 232° (74)
Aldéhyde orthohydroxybenzoïque	237° (73) 248° (28) 252° dec. (20) 251°-252°.
Aldéhyde méthahydroxybenzoïque	259° (11) 260° dec. (20)
Aldéhyde parahydroxybenzoïque	157° (73) 260° (9) 280° dec. (20)
Aldéhyde 3-methoxy-4-hydroxybenzoïque	270° (9)
Aldéhyde anisique	250° (11) 253°-254° dec. (20)
Aldéhyde cuminique	241° (11) 243° (20)
Aldéhyde paratoluique	232°-234° (82)
Aldéhyde phénylacétique	110° (11) 121° (20)
Aldéhyde protocatéchique	275° (58)
Vanilline	267°-268° (58) 271° déc. (20) 271°.
Aldéhyde vératrique	264°-265° (58) 261°-263° (82) 266° déc. (20)
Pipéronal	265° (11) 266° déc. (20)
Aldéhyde cinnamique	248° (11) 255° déc. (20) 255°- 256°.
Aldéhyde hydrocinnamique	147° (74)
Aldéhyde n-amylcinnamique	164° (1)
Aldéhyde α -naphtoïque	254° (27)
Citronellal	78° (1) 77° (20)
Citral I	108°-110° (1) } 99°-115° (82)
Citral II	96° (1) { 116° (20)
β -cyclocitral	171°-172° (82)
Phellandral	202°-203° (58)
Furfural	202° (73) 222° (76) 229° (20)
Hydroxyméthylfurfural	184° (9)

par la 2-4 dinitrophénylhydrazone de l'aldéhyde crotonique produit par l'action de l'acide sulfurique sur l'aldéhyde acétique.

Mais BRYANT [12], dans un nouvel article publié en 1936, a rejeté cet argument en maintenant son opinion primitive sur l'existence de deux formes stable et métastable et en apportant à l'appui de cette affirmation le fait que la

présence d'une petite quantité du dérivé de l'aldéhyde crotonique de point de fusion 199°,6 n'amenait pas une dépression appréciable du point de fusion de la 2-4 dinitrophénylhydrazone de l'aldéhyde acétique.

La formation de la 2-4 dinitrophénylhydrazone a été utilisée pour le dosage de l'aldéhyde acétique par IDDLIS et JACKSON [50].

En dehors de l'aldéhyde acétique, la 2-4 dinitrophénylhydrazine avait déjà été utilisée pour doser le furfurole, le méthylfurfurole, l'acide pyruvique et le méthylglyoxal. Ce corps, qui est un terme important de la dégradation des hémoglucides, se retrouverait dans l'urine au cours de certains états pathologiques.

PI-SUÑER et M. FARRÁN [72] ont en effet isolé de l'urine le méthylglyoxal à l'état de 2-4 dinitrophénylhydrazone ; cette réaction est particulièrement sensible et permet une séparation relativement aisée de cet aldéhyde des autres produits de désintégration tels que l'aldéhyde formique, l'aldéhyde acétique et l'acroléine, la 2-4 dinitrophénylhydrazone du méthylglyoxal étant insoluble dans l'alcool.

SIMON et NEUBERG [77] d'une part, NEUBERG et KOBEL [70] d'autre part, se sont servis de la 2-4 dinitrophénylhydrazine, les premiers pour isoler le méthylglyoxal des produits biologiques et les seconds pour le doser dans ce même milieu en présence des corps susceptibles de l'accompagner, tels l'aldéhyde acétique et l'acide pyruvique.

Enfin BARRENSCHEEN et BRAUN [6] ont étudié l'action de la 2-4 dinitrophénylhydrazine sur le méthylglyoxal et BARRENSCHEEN et DREGUSS [7] ont expérimenté un procédé de dosage colorimétrique de ce composé basé sur la coloration que donne sa 2-4 dinitrophénylhydrazone avec la potasse alcoolique.

Au laboratoire, nous avons préparé les hydrazones de l'aldéhyde formique, de l'acroléine et de l'aldéhyde crotonique dont nous avons déterminé les points de fusion au bloc de Maquenne.

Pour l'aldéhyde crotonique, le point de fusion de l'hy-

drazone a été de 190° sur le produit brut et de 197° sur le produit purifié par recristallisation dans l'alcool.

Le point de fusion de la 2-4 dinitrophénylhydrazone de l'acroléine s'est montré assez éloigné de celui donné par ALLEN [1]. Au lieu de 165°, nous avons trouvé 176°-177°, température à laquelle se produit seulement la fusion instantanée. Si on laisse l'hydrazone sur le bloc de Maquenne avant d'atteindre la température nécessaire pour sa fusion, celle-ci commence à se produire vers 162°-163°, cet abaissement étant dû à la présence de produits de décomposition.

La formation de la 2-4 dinitrophénylhydrazone de l'acroléine peut être retenue comme une réaction d'identification de la glycérine. En chauffant III gouttes de ce polyalcool avec quelques cristaux de bisulfate de potassium dans un tube à essai muni d'un tube à dégagement plongeant dans le réactif sulfurique à la 2-4 dinitrophénylhydrazine, on obtient de l'acroléine qui se dégage et donne immédiatement l'hydrazone.

Dans la série aromatique, la 2-4 dinitrophénylhydrazone de l'aldéhyde benzoïque a été l'une des premières de ces hydrazones préparées puisque déjà en 1894 PURGOTTI [73] et CURTIUS et DEDICHEN [28] donnent son mode d'obtention.

Récemment, en 1934, cette combinaison a été utilisée pour le dosage de cet aldéhyde par HOUGHTON [47] d'une part et IDDLES et JACKSON [50] d'autre part. Ces derniers ont établi les meilleures conditions de sa formation quantitative :

1° Quand la durée de précipitation augmente d'une à quatre-vingt-seize heures, le gain en hydrazone tombe de 99,15 % à 93 %. La 2-4 dinitrophénylhydrazone subirait l'hydrolyse dans le milieu acide et le composé obtenu s'oxyderait ou s'échapperait s'il est volatil.

2° Pour le même temps, l'augmentation de la quantité de réactif précipitant améliore le gain de 97 % à 99,15 %.

3° Les basses températures sont les meilleures.

4° La dilution n'a pas d'effet.

Nous avons tenté d'appliquer ces données à l'évaluation de l'aldéhyde benzoïque dans l'eau de laurier-cerise mais sans succès. Nous reviendrons ultérieurement d'ailleurs sur ce sujet.

IDDLES et JACKSON [50] ont étendu leur procédé, comme nous l'avons déjà mentionné, au dosage de l'aldéhyde acétique, puis à celui de l'acétone, la méthyléthylcétone, de la méthyl-n-propylcétone, de l'aldéhyde parahydroxybenzoïque, de l'aldéhyde salicylique, de l'aldéhyde anisique et de la vanilline. La méthode s'est montrée le plus satisfaisante pour les composés aromatiques, excepté la vanilline qui donnait des résultats trop élevés.

En 1936, RUBIN et BLOOM [75] ont obtenu des résultats satisfaisants en opérant le dosage de la vanilline en solution dans l'alcool à 20 %.

Dans la série terpénique, cyclique ou acyclique, la combinaison du citral avec la 2-4 dinitrophénylhydrazine a été utilisée pour le dosage de cet aldéhyde par FERNANDEZ, SOCIAS et TORRES [36].

Dans la série hétérocyclique, la 2-4 dinitrophénylhydrazone du furfurol a fait l'objet de nombreux travaux. Outre l'intérêt que présente cette hydrazone par l'existence de ces deux formes isomères, sa formation peut être utilisée pour le dosage du furfurol, ce à quoi plusieurs auteurs se sont employés : FERNANDEZ, SOCIAS et TORRES [36] d'une part, SIMON [76] d'autre part, ont expérimenté des techniques de dosage de cet aldéhyde à l'état de 2-4 dinitrophénylhydrazone, procédé qui, d'après SIMON, se révèle supérieur à celui de la phloroglucine.

En effet, d'après cet auteur, alors que le précipité obtenu avec la phloroglucine ne peut être filtré qu'après un repos de seize heures, la 2-4 dinitrophénylhydrazone peut être essorée au bout d'une heure si le mélange a été laissé une heure à la glacière. D'autre part, les hydrazones peuvent être séchées à poids constant à 110°-115°, tandis que les phloroglucides hygroscopiques doivent être séchés dans des conditions spéciales.

Ce dosage est d'un grand intérêt puisque, par ébullition

avec les acides minéraux, les pentoses donnent quantitativement du furfurool : l'arabinose par distillation avec l'acide chlorhydrique à 12 % au bain d'huile donne en effet du furfurool. Dans les mêmes conditions, le rhamnose donne du méthylfurfurool dont la 2-4 dinitrophénylhydrazone est également insoluble. On peut aussi appliquer ce procédé au dosage des acides uroniques où l'on mesurera à côté du furfurool le gaz carbonique dégagé.

Enfin, la chimie de la lignine a trouvé en la 2-4 dinitrophénylhydrazine, ainsi que l'ont montré HUNTER, WRIGHT et HIBBERT [49], un auxiliaire précieux puisque ce réactif permet de caractériser l'aldéhyde formique et le furfurool.

Dans la série aromatique, nous avons préparé les 2-4 dinitrophénylhydrazones de l'aldéhyde benzoïque, de l'aldéhyde salicylique, de la vanilline et de l'aldéhyde cinnamique dont nous avons déterminé les points de fusion. Plus particulièrement, nous avons étudié la formation quantitative des hydrazones de l'aldéhyde benzoïque et de l'aldéhyde cinnamique en vue du dosage de ces aldéhydes.

ÉTUDE DU DOSAGE DE L'ALDÉHYDE BENZOÏQUE A L'ÉTAT DE 2-4 DINITROPHÉNYLHYDRAZONE

Après avoir expérimenté, en nous inspirant des données d'HOUGHTON [47] et d'IDDLES et JACKSON [50], le dosage de l'aldéhyde benzoïque sur des solutions aqueuses de ce dérivé carbonylé, nous avons pensé pouvoir appliquer cette méthode au dosage de l'aldéhyde benzoïque dans l'eau de laurier-cerise officinale.

Malheureusement, les résultats n'ont pas répondu aux espérances fondées : alors que, dans une même eau de laurier-cerise, la phénylhydrazine accusait une teneur en aldéhyde benzoïque de 4 gr. ‰, les chiffres donnés par la 2-4 dinitrophénylhydrazine ne dépassaient guère 1,30 ‰.

Ces expériences avaient été faites sur le mode des dosages de la phénylhydrazine par la technique de DENNER [30], que nous développerons ultérieurement dans la partie expé-

rimentale. La seule différence résidait dans le fait qu'au réactif acétique à la phénylhydrazine était substitué le réactif sulfurique contenant la 2-4 dinitrophénylhydrazine.

Nous référant aux notes d'IDDLES et JACKSON [50], nous avons ensuite légèrement modifié la technique précitée, d'abord en supprimant le chauffage au bain-marie de trente minutes, puis en effectuant la précipitation à la glacière. Les résultats très légèrement supérieurs aux précédents restaient néanmoins très éloignés de ceux donnés par la phénylhydrazine.

Parmi les constituants de l'eau de laurier-cerise, il s'en trouvait donc qui empêchaient le dosage par la 2-4 dinitrophénylhydrazine.

C'est alors que nous avons préparé, à partir de deux solutions de titre connu : l'une d'aldéhyde benzoïque, et l'autre d'acide cyanhydrique, un mélange dont la teneur en ces deux corps était sensiblement voisine de celle des eaux de laurier-cerise courantes.

Dans le dosage par la phénylhydrazine, le rendement en hydrazone n'a subi alors aucune diminution du fait de l'apport de l'acide cyanhydrique alors que la quantité trouvée de 2-4 dinitrophénylhydrazone était notablement abaissée pour tomber vers le douzième jour à un taux pouvant être inférieur au dixième du taux primitif.

Il était donc démontré que l'acide cyanhydrique empêchait le dosage de l'aldéhyde benzoïque par la 2-4 dinitrophénylhydrazine.

Il restait à chercher comment s'exerçait cette influence.

Nous avons pensé tout d'abord à une combinaison formée entre l'acide cyanhydrique et la 2-4 dinitrophénylhydrazine ; cette dernière, ainsi engagée dans une plus ou moins grande proportion, n'aurait pu agir que partiellement sur l'aldéhyde benzoïque. Cet aldéhyde n'aurait donc pas été totalement précipité.

Mais aucune combinaison de ce genre n'est signalée dans la littérature.

De plus, cette hypothèse ne pouvait expliquer pourquoi le taux en 2-4 dinitrophénylhydrazone trouvé le jour de

l'apport de l'acide cyanhydrique dans la solution d'aldéhyde benzoïque était cinq à dix fois plus élevé que huit jours après.

Or, l'affusion du réactif s'effectuait toujours dans les mêmes conditions et son contact avec le nitrile n'était pas plus prolongé dans les dernières expériences que dans les premières.

Une explication plus satisfaisante de cette divergence de résultats semblait pouvoir être trouvée dans l'influence de l'acidité du milieu. Le complexe nitrile phénylglycolique étant instable en milieu alcalin, il paraissait assez normal qu'en revanche sa stabilité se trouve accrue en milieu acide. Cette hypothèse s'était déjà montrée vérifiée par certains auteurs, WIRTH [89] entre autres, qui avait même proposé la préparation d'une eau de laurier-cerise artificielle dont la stabilité du nitrile alcool était assurée par l'addition d'une certaine quantité d'acide sulfurique.

Ainsi donc, la précipitation par la 2-4 dinitrophénylhydrazine s'effectuant à un pH assez bas du fait de l'acidité du réactif, le complexe n'aurait libéré qu'une partie de l'aldéhyde benzoïque.

Pour essayer de vérifier cette hypothèse, il fallait donc opérer la précipitation de la 2-4 dinitrophénylhydrazone en milieu aussi peu acide que possible. On s'est malheureusement heurté à la faible solubilité du réactif.

En effet, nous avons essayé de préparer des solutions sulfuriques et chlorhydriques de 2-4 dinitrophénylhydrazine de concentration moindre en acide que la solution habituelle (10 %), mais cette diminution d'acide dans le réactif a été très rapidement limitée et la trop faible augmentation de pH permise n'a donné aucune amélioration du rendement en hydrazone.

La solubilisation de la 2-4 dinitrophénylhydrazine dans l'acide acétique, qui aurait permis un parallèle des dosages par ce réactif et par la phénylhydrazine, s'est révélée impossible. Nous n'avons pas été plus heureux avec l'acide formique.

Ne pouvant pas faire varier l'acidité dans le cas des do-

sages par la 2-4 dinitrophénylhydrazine, nous avons pensé à la faire varier dans les dosages par la phénylhydrazine. Ce corps ne réagissant pas sur les aldéhydes en milieu chlorhydrique ou sulfurique, il n'a pas été possible de faire des dosages comparatifs avec la phénylhydrazine et la 2-4 dinitrophénylhydrazine. Ainsi nous nous sommes borné à l'utiliser en milieu acétique en faisant varier l'acidité du milieu.

Les résultats obtenus ont semblé prouver en faveur de notre hypothèse car le taux en hydrazone a notablement baissé concurremment avec l'augmentation de l'acidité du milieu.

Une objection pouvait alors se présenter : la diminution de rendement en phénylhydrazone n'était-elle pas due à une solubilisation du précipité dans la solution plus acide ? En opérant alors sur une solution d'aldéhyde benzoïque exempte d'acide cyanhydrique, nous n'avons observé, parallèlement à l'augmentation de l'acidité, aucune diminution du taux de l'aldéhyde benzoïque.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

A. — Matériel et produits mis en jeu.

1^o MATIÈRES PREMIÈRES.

Comme matières premières, nous avons disposé d'aldéhyde benzoïque et d'eau de laurier-cerise. L'acide cyanhydrique a été préparé au laboratoire.

a) *Aldéhyde benzoïque.*

L'aldéhyde benzoïque utilisé primitivement était si impur que les dosages effectués sur ses solutions aqueuses accusaient des rendements ne dépassant pas 80 %. Néanmoins, en faisant sur cet aldéhyde des dosages comparatifs avec la phénylhydrazine et la 2-4 dinitrophénylhydrazine, nous avons pu déjà constater que ces deux réactifs donnaient

des résultats voisins à 1 ou 2 % près, alors que dans les eaux de laurier-cerise une grande divergence était observée entre les résultats fournis par l'un et par l'autre.

C'est également d'abord sur une de ces solutions d'aldéhyde benzoïque impur que nous avons pu apprécier l'influence de l'acide cyanhydrique dont l'addition à la solution de l'aldéhyde avait été suivie d'une baisse du taux en 2-4 dinitrophénylhydrazone qui s'était ensuite accrue considérablement.

Toutes ces expériences ont été reprises avec de l'aldéhyde benzoïque pur.

b) *Eau de laurier-cerise.*

Les différents échantillons ont été préparés à la Pharmacie Centrale des Hôpitaux de Paris.

c) *Acide cyanhydrique.*

Nous avons préparé l'acide cyanhydrique par la méthode classique en faisant agir de l'acide sulfurique sur du ferrocyanure de potassium.

d) *Alcool à 95°.*

Aux matières premières mises en jeu, on peut ajouter l'alcool dont l'addition facilite la solubilisation de l'aldéhyde dans l'eau.

L'alcool dont nous disposions contenant des produits aldéhydiques et cétoniques qui précipitaient avec la 2-4 dinitrophénylhydrazine, a été rectifié.

2° PRÉPARATION DES SOLUTIONS.

a) *Solutions d'aldéhyde benzoïque.*

Les solutions préparées à partir de l'aldéhyde benzoïque impur étaient à 3 gr. 27 ‰ et 3 gr. 36 ‰. Celles préparées à partir de l'aldéhyde benzoïque pur ont été à 4 gr. 08 ‰, 4 gr. 10 ‰ et 4 gr. 12 ‰.

Dans une petite éprouvette de 5 cm³, séchée au préalable à l'étuve, on pèse à la balance de précision une quantité donnée d'aldéhyde voisine de 4 gr. On fait passer le contenu de l'éprouvette dans un flacon jaugé d'un litre à l'aide d'un petit entonnoir et l'on rince éprouvette et entonnoir avec plusieurs fois 5 cm³ d'alcool, que l'on fait ensuite passer dans la fiole, jusqu'à ce que l'odeur de l'aldéhyde benzoïque ne soit plus perceptible. On ajoute encore de l'alcool (on en emploie 30 cm³ au total) puis de l'eau distillée ; on agite et complète finalement avec de l'eau distillée jusqu'au trait de jauge.

b) *Solutions d'acide cyanhydrique.*

L'acide cyanhydrique préparé par action de l'acide sulfurique sur le ferrocyanure de potassium est recueilli dans un ballon jaugé de 100 cm³ contenant 50 cm³ d'eau distillée. On complète à 100 cm³, agite et titre.

Pour titrer ces solutions, nous avons fait des dilutions sur lesquelles nous avons évalué l'acide cyanhydrique par la méthode cyano-argentimétrique.

Le titre trouvé a été de 3 gr. 21 % pour l'une et 3 gr. 40 % pour l'autre.

c) *Solutions contenant à la fois l'aldéhyde benzoïque, l'acide cyanhydrique et, en conséquence, du nitrile phénylglycolique.*

Les solutions que nous avons préparées au début étaient plus faibles en aldéhyde benzoïque et beaucoup plus fortes en acide cyanhydrique que les eaux de laurier-cerise courantes. Ultérieurement, nous nous sommes efforcé de nous rapprocher le plus possible de la composition de ces eaux distillées.

On prend une fiole jaugée de 500 cm³ préalablement lavée au mélange sulfochromique et à l'eau distillée. On la rince ensuite avec la solution d'aldéhyde benzoïque qui sert de point de départ, par exemple avec la solution à 4 gr. 08 ‰. D'autre part, on rince une burette de Mohr avec la solution mère d'acide cyanhydrique à 3 gr. 40 %.

Comme on veut faire une solution dont la teneur en acide cyanhydrique soit voisine de 1 ‰, on calcule le nombre de centimètres cubes de solution mère à verser dans la solution d'aldéhyde benzoïque pour obtenir ce titre. En utilisant la solution à 3 gr. 40 ‰ on aura : 5 cm³ de solution mère correspondent à 0 gr. 17 d'acide cyanhydrique, 0 gr. 50 de cet acide correspondront donc à :

$$\frac{0,50 \times 5}{0,170} = 14 \text{ cm}^3 8$$

On introduit donc à l'aide de la burette ce volume de solution mère d'acide cyanhydrique dans la fiole jaugée de 500 cm³ et complète au trait de jauge avec la solution d'aldéhyde benzoïque utilisée.

3^o RÉACTIFS EMPLOYÉS, LEUR PRÉPARATION.

a) *Réactifs de l'aldéhyde benzoïque.*

1^o Phénylhydrazine.

Ce corps nous parvient parfois en cristaux ou plus souvent sous forme d'un liquide huileux, incolore à l'origine. Sitôt son arrivée, il est mis en ampoules afin d'éviter son oxydation. Cette manipulation n'est pas sans danger si l'on ne s'entoure pas de précautions suffisantes, la phénylhydrazine provoquant chez certains sujets des dermites assez importantes.

La solution de phénylhydrazine la plus couramment utilisée a été le réactif de DENNER donné par HENRARDT [43] dans les *Annales de Pharmacie* de LOUVAIN :

Phénylhydrazine	1 gramme
Acide acétique	1 gramme
Eau distillée.....	100 cm ³

Quand nous avons voulu augmenter l'acidité du réactif concurremment à une addition ultérieure d'acide acétique à la prise d'essai, nous avons utilisé la formule suivante :

Phénylhydrazine	1 gramme
Acide acétique	10 cm ³
Eau distillée.....	90 cm ³

2° 2-4 dinitrophénylhydrazine.

Nous avons utilisé comme réactif à la 2-4 dinitrophénylhydrazine la solution sulfurique dont nous avons donné la préparation au cours du chapitre I et dont la formule est :

2-4 dinitrophénylhydrazine	1 gramme
Acide sulfurique	10 cm ³
Eau distillée.....	90 cm ³

Quand nous avons voulu faire varier l'acidité du milieu, nous avons essayé de diminuer la quantité d'acide sulfurique entrant dans le réactif. Nous avons tenté de dissoudre 0 gr. 30 de 2-4 dinitrophénylhydrazine dans 30 cm³ d'eau et dans le minimum rationnel d'acide sulfurique. Ce résultat a été atteint avec 2 cm³ d'acide sulfurique à chaud. On avait donc un réactif dont le solvant était constitué par de l'acide sulfurique au 1/15.

Les essais de dissolution de la 2-4 dinitrophénylhydrazine dans l'acide acétique ont été absolument infructueux ; avec l'acide formique, nous avons abouti à un résultat inévitable : le chauffage prolongé de l'hydrazine dans l'acide donna naissance à la formation de la 2-4 dinitrophénylhydrazone de l'acide formique dont le point de fusion pris au bloc de Maquenne, 183°-184°, se trouvait en accord avec celui donné par CEREZO et OLAY [22] pour cette hydrazone.

b) *Réactifs de l'acide cyanhydrique.*

Nous avons employé les réactifs classiques :

1. Une solution aqueuse de nitrate d'argent N/10.
2. Une solution aqueuse de sulfocyanate d'ammonium N/10.
3. Une solution aqueuse d'alun de fer à saturation.

4. Une solution aqueuse d'iodure de potassium au 1/5.
5. De l'acide nitrique et de l'ammoniaque purs pour analyse.

4^o Matériel.

Le matériel utilisé peut se résumer à des fioles d'Erlenmeyer de 150 cm³ et des creuset-filtres 10 G4 de SCHOTT.

Avant chaque dosage, les fioles d'Erlenmeyer ont été nettoyées au mélange sulfo-chromique chaud et à l'eau distillée en suite. Cette manipulation diminue considérablement l'adhérence des précipités aux parois.

Les creuset-filtres ont été lavés à l'alcool qui dissout plus ou moins bien les hydrazones, à l'eau, au mélange sulfo-chromique chaud, à l'eau distillée et séchés à l'étuve. Ils étaient évidemment tarés à nouveau avant chaque dosage.

B. — Techniques de dosage.

1^o DOSAGE D'ALDÉHYDE BENZOIQUE.

a) *Par la phénylhydrazine.*

Nous avons employé la technique de DENNER [30], successivement modifiée par HERISSEY [45], ASTRUC et JUILLET [4] dont voici l'énoncé :

Dans une fiole conique à fond plat, on verse et en suivant exactement l'ordre indiqué, 10 cm³ du soluté, 50 cm³ d'eau distillée et 25 cm³ du réactif de DENNER (l'addition de l'eau doit précéder celle du réactif pour éviter la formation trop brusque de l'hydrazone). Le vase recouvert d'une lame de verre est alors maintenu sur le bain-marie bouillant pendant trente minutes. La cristallisation de l'hydrazone commence à s'effectuer sous forme de fines houppes blanches ; on la laisse se poursuivre pendant 24 heures à l'abri de la lumière et à la température du laboratoire. On recueille alors les cristaux sur un filtre préalablement séché et taré et on les lave sur l'entonnoir avec 20 cm³ d'eau distillée. Après dessiccation de quarante-huit heures sous la cloche à vide sulfurique suivie d'un maintien de vingt minutes à l'étuve à 80°, le filtre est pesé dans un pèse-filtre.

Cette technique, qui a d'ailleurs été adoptée sans grandes modifications au Codex 1937, n'a pas été suivie par nous très exactement :

Les hydrazones ont été recueillies non sur des filtres mais sur des creuset-filtres 10 G4 de SCHOTT. Elles ont été souvent lavées avec plus de 20 cm³ d'eau, cette quantité n'étant pas toujours suffisante pour entraîner le précipité adhérent aux parois de la fiole.

Ultérieurement, nous avons adopté, à la fois pour ce dosage et celui à la 2-4 dinitrophénylhydrazine, une quantité d'eau déterminée : trois fois 10 cm³ pour détacher des parois et entraîner le précipité contenu dans l'Erlenmeyer, 1 cm³ pour rincer l'agitateur et 10 cm³ directement sur le précipité une fois recueilli sur le creuset-filtre. Ces quantités étaient mesurées avec une pipette de 10 cm³ divisée en centimètres cubes.

En outre, au début, nous laissons les précipités dans le vide quarante-huit heures ; dans la suite, nous avons réduit sans inconvénient cette durée à vingt-quatre heures, ce qui a permis au dosage de s'échelonner sur trois jours au lieu de quatre.

Enfin, après la dessiccation dans le vide sulfurique, nous avons toujours pesé les précipités avant de les mettre à l'étuve. Les chiffres trouvés avant et après le passage à l'étuve ont d'ailleurs différé de très peu : en effet, pour des précipités pesant environ sept centigrammes, nous avons trouvé des écarts de deux à sept dixièmes de milligramme, en général dépassant rarement le milligramme.

Le coefficient de transformation est 0,54, et représente le

$$\text{rapport } \frac{\text{C}^6\text{H}^5\text{CHO}}{\text{C}^6\text{H}^5 - \text{CH} = \text{N} - \text{NH} - \text{C}^6\text{H}^5} = \frac{106}{196} = 0,54$$

Quand nous avons fait varier l'acidité du milieu, les modifications ont été les suivantes : le réactif utilisé était à 10 % en volume, comme nous l'avons indiqué précédemment. Dans certains cas, la prise d'essai a été additionnée de 3 cm³ d'acide acétique, dans d'autres de 6 cm³.

Nous avons donc commencé ces dosages en introduisant

dans l'Erlenmeyer dans l'ordre : 10 cm³ de liqueur, 50 cm³ d'eau distillée, 3 ou 6 cm³ d'acide acétique et 25 cm³ de réactif à 10 % d'acide acétique en volume et nous les avons poursuivis comme précédemment.

b) Par la 2-4 dinitrophénylhydrazine.

Tout d'abord, nous avons calqué la technique de DENNER, HERISSEY, ASTRUC en apportant seulement une modification que nous jugions indispensable : l'addition de 6 cm³ d'acide sulfurique aux 60 cm³ constitués par les 10 cm³ de prise d'essai et les 50 cm³ d'eau distillée ajoutée pour les diluer, afin de maintenir à 10 % la concentration du milieu en acide sulfurique et éviter ainsi une recristallisation de la 2-4 dinitrophénylhydrazine lors de l'affusion du réactif.

Comme dans le dosage précédent, nous avons ajouté 25 cm³ de réactif. Cette quantité semble d'ailleurs très suffisante. En effet : 106 grammes d'aldéhyde benzoïque exigent pour être totalement précipités 198 grammes de 2-4 dinitrophénylhydrazine. Or les prises d'essai sur lesquelles nous avons opéré n'ont jamais dépassé 5 centigrammes. Elles nécessitaient donc tout au plus, en prenant cette quantité maxima : $\frac{198 \times 0,05}{106} = 0,093$, ce qui correspond à 9 cm³ du réactif au 1/100 utilisé.

En employant 25 cm³ du réactif, nous étions donc bien en dessus de la quantité nécessaire.

Un grand nombre de nos dosages a été ainsi fait selon cette technique.

Ultérieurement, utilisant les données d'IDDLES et JACKSON [50], nous avons opéré à froid. La seule modification apportée à notre technique primitive a été la suppression du chauffage de trente minutes au bain-marie. Un rendement encore supérieur a été obtenu en laissant la précipitation s'effectuer à la glacière.

La technique qui semble la meilleure et que nous avons employée en dernier lieu est la précipitation d'une heure à la glacière.

Dans une fiole d'Erlenmeyer, on introduit successivement :

- 10 cm³ de solution.
- 50 cm³ d'eau distillée.
- 6 cm³ d'acide sulfurique.
- 25 cm³ de réactif.

La fiole est bouchée. On laisse la précipitation s'effectuer une heure à la glacière. Au bout de ce temps, on recueille le précipité sur un creuset-filtre 10 G4 de SCHOTT. On lave la fiole conique avec trois fois 10 cm³ d'eau distillée et l'agitateur avec 1 cm³ d'eau distillée et fait passer ces quantités de liquide sur le creuset-filtre sur lequel le précipité est finalement lavé avec 10 cm³ d'eau distillée et plus, au cas où le liquide filtré serait encore acide au papier POTTIER (*).

On sèche vingt-quatre heures dans le vide sulfurique et vingt minutes dans l'étuve à 80°. Cette dessiccation est suffisante ; des séjours nouveaux à 80° et même à 100° ne provoquent pas de diminution de poids.

Le coefficient de transformation est 0,37 et représente le rapport :

$$\frac{\text{C}^6\text{H}^5 - \text{CHO}}{\text{C}^6\text{H}^5 - \text{CH} = \text{N} - \text{NH} - \text{C}^6\text{H}^3 = (\text{NO}^2)^2} = \frac{106}{286} = 0,37.$$

Quand nous avons fait varier l'acidité du milieu, lors de l'emploi du réactif contenant 1/15 de son volume d'acide sulfurique, nous avons diminué la quantité d'acide à ajouter au préalable dans les mêmes proportions. Cette quantité s'est donc trouvée réduite de 6 cm³ à 4 cm³.

2° DOSAGE D'ACIDE CYANHYDRIQUE.

Sur les solutions contenant le mélange acide cyanhydrique-aldéhyde benzoïque et sur l'eau de laurier-cerise, les prises d'essai faites ont été de 25 cm³.

(*) Note : Papier réactif de R. Pottier : Indicateur mixte à base d'un mélange de rouge de méthyle, bleu de bromothymol et diméthylaminoazobenzène.

Il en a été ainsi pour le titrage de l'acide cyanhydrique combiné et celui de l'acide cyanhydrique libre, dont voici la technique :

On introduit dans un Becher ou un Erlenmeyer :

- 25 cm³ de solution titrée,
- 75 cm³ d'eau distillée.
- 20 cm³ de nitrate d'argent N/10.
- 10 gouttes d'acide nitrique.
- 2 cm³ de solution d'alun de fer saturée.

On verse le sulfocyanate N/10 à la burette jusqu'à coloration rouge.

C. — Résultats obtenus.

Les résultats obtenus sont consignés sur les différents tableaux qui suivent :

Le tableau III nous montre que :

1° La phénylhydrazine et la 2-4 dinitrophénylhydrazine donnent sur une solution d'aldéhyde benzoïque des résultats identiques.

2° L'addition d'acide cyanhydrique à cette solution provoque une grande divergence de ces résultats.

Le tableau IV donne les résultats obtenus avec différentes solutions d'aldéhyde benzoïque purifié et les rendements moyens de chaque couple de dosage. En augmentant l'acidité, on n'observe pas de diminution du taux en hydrazone comme dans le cas de solutions contenant à la fois de l'aldéhyde benzoïque et de l'acide cyanhydrique.

Le tableau V, de même que le tableau I, met en évidence l'influence de l'acide cyanhydrique sur le dosage de l'aldéhyde benzoïque par la 2-4 dinitrophénylhydrazine mais il résume des travaux exécutés d'une façon plus précise.

1° L'aldéhyde benzoïque employé est pur.

2° Le mélange aldéhyde benzoïque-acide cyanhydrique a une composition voisine de celle des eaux de laurier-cerise courantes.

3° On a suivi la diminution de l'acide cyanhydrique libre en titrant à chaque fois acidité totale et libre le même jour que l'on mettait en route les dosages d'aldéhyde benzoïque.

4° Les dosages de l'aldéhyde par la 2-4 dinitrophénylhydrazine ont été effectués par le meilleur procédé indiqué (précipitation d'une heure à la glacière).

5° Egalement à chaque fois, nous avons fait en même temps le dosage sur la phénylhydrazine en milieu plus acide que normalement. Les dosages faits dans ces conditions, outre qu'ils ont donné des résultats inférieurs à ceux obtenus par le procédé ordinaire de DENNER, ont été souvent mauvais puisque, dans un même couple de dosages, nous avons obtenu des écarts de 10 à 15 %. Les phénylhydrazones obtenues dans ce dernier cas ont été beaucoup plus blanches que celles obtenues au cours du procédé ordinaire.

En examinant ce tableau, on peut remarquer qu'au cours du vieillissement de la solution, parallèlement à la diminution de l'acide cyanhydrique libre, les chiffres d'aldéhyde benzoïque donnés par la 2-4 dinitrophénylhydrazine deviennent de plus en plus faibles.

Se basant toujours sur notre hypothèse primitive, nous avons pensé qu'il pouvait avoir une relation entre l'aldéhyde benzoïque précipité par la 2-4 dinitrophénylhydrazine et l'acide cyanhydrique libre et combiné. Nous avons donc calculé, d'après l'acide cyanhydrique combiné que l'on déduit par différence du libre et du total, la quantité d'aldéhyde benzoïque engagée dans le complexe, nitrile phénylglycolique.

Pour cela, nous sommes partis du fait que 106 grammes d'aldéhyde benzoïque se combinent à 27 grammes d'acide cyanhydrique pour donner une molécule de nitrile alcool, par conséquent, à 1 gramme d'acide cyanhydrique correspond $\frac{106}{27} = 3 \text{ gr. } 925$ d'aldéhyde benzoïque. En multipliant les quantités d'acide cyanhydrique combiné trouvées par 3,925, nous avons l'aldéhyde benzoïque combiné et en retranchant celui-ci de l'aldéhyde benzoïque total, nous avons l'aldéhyde benzoïque libre.

On peut voir sur ce tableau que les chiffres d'aldéhyde benzoïque libre donnés par le calcul et ceux fournis par la 2-4 dinitrophénylhydrazine sont, dans certains cas, relativement voisins. L'écart ne dépasse pas 13 %.

Dans ce même tableau, nous avons porté également les résultats des dosages effectués sur deux échantillons d'eau de laurier-cerise avec ces mêmes différents réactifs. Là encore, est mise en évidence une grande divergence des chiffres donnés par la 2-4 dinitrophénylhydrazine et la phénylhydrazine ainsi que des chiffres donnés par ces derniers réactifs, suivant qu'on utilise le procédé normal ou une méthode en milieu beaucoup plus acide.

Mais, alors que dans l'échantillon d'eau de laurier-cerise n° 2, le taux d'aldéhyde benzoïque donné par la 2-4 dinitrophénylhydrazine et celui de l'aldéhyde benzoïque libre calculé ne sont pas tellement dissemblables, dans l'échantillon d'eau de laurier-cerise n° 1 il y a désaccord total entre ces deux chiffres puisque l'erreur calculée est de 54,43 %.

Sur ce même échantillon d'eau de laurier-cerise n° 1, nous avons également fait des dosages comparatifs par la 2-4 dinitrophénylhydrazine en solution dans l'acide sulfurique au 1/10, comme dans le procédé habituel, et en solution dans l'acide sulfurique au 1/15. Les résultats ont été très voisins et en faisant des dosages à blanc, c'est-à-dire sans aldéhyde benzoïque, avec ces réactifs, nous avons trouvé une très petite quantité de réactif cristallisé, beaucoup plus forte néanmoins dans le deuxième cas (1/34 du poids total) que dans le premier (1/64 du poids total) et, toutes corrections faites, les résultats ont été identiques.

TABLEAU III. — *Dosages faits sur une solution d'aldéhyde benzoïque non purifié avant et après addition d'acide cyanhydrique.*

Solution employée	Aldéhyde benzoïque trouvé ‰	
	par la phényl- hydrazine	par la 2-4 dinitrophé- nylhydrazine
Solution d'aldéhyde benzoïque à 3 gr. 36 ‰ (en théorie)	2,78 2,78	2,62 2,82 2,78 2,78
Solution préparée avec : 5 cm ³ de solu- tion mère d'acide cyanhydrique à 3,21 % (en théorie) et 95 cm ³ de solu- tion d'aldéhyde benzoïque à 3 gr. 36 ‰ (en théorie).		
Jour de la préparation ou 1 ^{er} jour.....	2,71 2,69	2,22 2,20
7 ^e jour		0,16 0,16 0,18 0,16
14 ^e jour	2,73 2,70	0,15 0,13
Nouvelle solution préparée à partir des mêmes solution-mères et dans les mê- mes proportions que la précédente so- lution.		
Jour de la préparation ou 1 ^{er} jour ...	2,71 2,71	2,05 2,03
10 ^e jour	2,75 2,80	0,16 0,17

CONCLUSIONS

Il résulte de ces expériences que :

1^o Pour doser l'aldéhyde benzoïque en général, la 2-4 di-nitrophénylhydrazine ne semble pas se révéler supérieure à la phénylhydrazine.

TABLEAU IV. — Dosages comparatifs faits par la phénylhydrazine et la 2-4 dinitrophénylhydrazine sur des solutions d'aldéhyde benzoïque purifié.

Différentes techniques employées	Solution d'aldéhyde benzoïque à 4,08‰			Solution d'aldéhyde benzoïque à 4,10‰		
	C ⁶ H ⁵ .CHO trouvé ‰	R ^t %	Erreur %	C ⁶ H ⁵ .CHO trouvé ‰	R ^t %	Erreur %
1° Dosage par la 2-4 dinitrophénylhydrazine. Technique de Denner (chauffage de trente minutes au B. M. et repos vingt-quatre heures)	3,94 3,91	96,20	3,80			
2° Dosage par la 2-4 dinitrophénylhydrazine. Technique identique à la précédente mais chauffage de trente minutes au B. M. supprimé.....	3,92 3,96 3,96 3,96	96,80	3,20			
3° Dosage par la 2-4 dinitrophénylhydrazine. Précipitation d'une heure à la glacière	3,98 3,99	97,65	2,35	3,96 3,94	96,35	3,65
4° Dosage par la phénylhydrazine. Technique de Denner.....	4,00 4,02	98,30	1,70	4,00	97,55	2,45
5° Dosage par la phénylhydrazine. Technique ne différant de la précédente que par l'emploi d'un réactif à 10 % d'acide acétique (en volume).....				3,99	97,30	2,70
6° Dosage par la phénylhydrazine. En utilisant le réactif précédent et additionnant la prise d'essai de 6 cm ³ d'acide acétique.....				4,01 4,07	98,55	1,45

2° Dans l'eau de laurier-cerise, le dosage de l'aldéhyde benzoïque ne peut pas se faire par la 2-4 dinitrophénylhydrazine, vraisemblablement à cause de la plus grande stabilité du nitrile phénylglycolique en présence de l'acidité nécessaire à la solubilisation du réactif.

TABLEAU V. — Dosages effectués sur une solution contenant en théorie : 3 gr. 96 d'aldéhyde benzoïque 0/100 ; 1 gr. d'acide cyanhydrique 0/100 ; et sur deux échantillons d'eau de laurier-cerise.

Date des dosages	Aldéhyde benzoïque trouvé %					Acide cyanhydrique trouvé %		Calcul de l'erreur % $\frac{(\text{C}_6\text{H}_5 - \text{CHO}) - (\text{C}_6\text{H}_5 - \text{CHO})}{\text{phényl-} \text{hydrazine}} \times 100$ $\frac{\text{C}_6\text{H}_5 - \text{CHO}}{\text{(libre calculé)}} \times 100$	
	par la 2-4 dinitrophényl- hydrazine	par la phénylhydrazine méthode de Denner	par la phényl- hydrazine en modifiant le procédé ordinaire par l'emploi d'un réactif à 10 % en volume d'acide et addition de 6 cm ³ d'acide acétique à la prise d'essai	libre et combiné calculé d'après l'acide cyanhydrique trouvé	com- biné	Total	Libre		
									libre
Solution d'aldéhyde benzoïque et d'acide cyanhydrique	Jour de la pré- paration ou 1 ^{er} jour	Erreur %	Erreur %	Erreur %					
		3,56 3,59	4,06 4,09	3,78 3,75	0,55 3,44	0,97	0,83	0,14	$\frac{3,575-3,44}{3,44} \times 100 = + 4,85$
		1,35 1,34	3,98 3,99	2,26 2,26	2,55 1,44	0,97	0,32	0,65	$\frac{1,345-1,44}{1,44} \times 100 = - 4,60$
		0,94 0,87	4,02 4,03	2,46 2,21	2,94 1,02	0,97	0,22	0,75	$\frac{0,905-1,02}{1,02} \times 100 = - 11,25$
		0,86 0,88	3,97 3,97	2,04 2,36	2,98 0,98	0,96	0,20	0,76	$\frac{0,87-0,98}{0,98} \times 100 = - 11,20$
Eau de laurier- cerise. Ech. no	15 ^e jour	1,44 1,45	4,09 4,10	2,10 2,50	2,47 1,63	0,82	0,19	0,63	$\frac{1,45-1,63}{1,63} \times 100 = - 11,05$
		1,22 1,22	4,45 4,35						
		1,21 1,19							
		1,22 1,23	4,37 4,41						
				1,27 1,27	3,61 0,79	1,05	0,13	0,92	$\frac{1,22-0,79}{0,79} \times 100 = + 54,45$

ÉTUDE DU DOSAGE DE L'ALDÉHYDE CINNAMIQUE A L'ÉTAT DE 2-4 DINITROPHÉNYLHYDRAZONE

La 2-4 dinitrophénylhydrazone de l'aldéhyde cinnamique a été déjà préparée [73], [11], [20], mais sa formation, pourtant quantitative, ne semble pas avoir été utilisée pour le dosage de l'aldéhyde.

Nous avons pensé pouvoir appliquer au dosage de l'aldéhyde cinnamique la technique employée pour l'aldéhyde benzoïque et les résultats se sont montrés satisfaisants.

Après avoir dosé l'aldéhyde dans des solutions de titre connu, nous avons étendu le procédé aux essences de cannelle, à l'eau de cannelle et même à la teinture. A l'encontre de l'eau de laurier-cerise, ces préparations ne nous ont présenté aucun inconvénient.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

A. — Matériel et produits mis en jeu.

1^o MATIÈRES PREMIÈRES.

a) *Aldéhyde cinnamique.*

Nous avons disposé d'un aldéhyde cinnamique pur.

b) *Essences de cannelle, de Ceylan et de Chine.*

Sur ces essences, nous avons fait le dosage de l'aldéhyde cinnamique par le procédé inscrit au Codex.

La combinaison a partiellement cristallisé dans la partie inférieure du col du ballon.

Au cours de ce dosage, la liquéfaction de la combinaison bisulfite a été impossible à obtenir avant l'addition d'un grand volume de bisulfite de sodium, contrairement aux indications du Codex suivant lequel cette liquéfaction se fait à parties égales d'aldéhyde et de réactif.

Le volume occupé par le liquide surnageant a été, pour l'essence de cannelle de Ceylan 3 cm³ 5. L'aldéhyde était donc dans la proportion de 65 %.

Sur l'essence de cannelle de Chine, nous avons trouvé 5,3 et 5,2, ce qui correspondait à une teneur en aldéhyde de 47 à 48 %, en moyenne 47,5 %.

c) *Eau de cannelle et teinture de cannelle.*

L'eau de cannelle et la teinture de cannelle, ne répondant pas à des essais spéciaux au Codex, n'ont subi aucune analyse préliminaire.

2° PRÉPARATION DES SOLUTIONS D'ALDÉHYDE CINNAMIQUE.

Nous avons préparé des solutions aqueuses d'aldéhyde cinnamique à 1 ‰ sur lesquelles les prises d'essai effectuées ont été de 20 cm³, ce qui correspondait à peu près à deux centigrammes d'aldéhyde et quatre centigrammes d'hydrazone.

La préparation de ces solutions, presque identique à celle des solutions d'aldéhyde benzoïque, n'en diffèrait que par l'addition d'une plus grande quantité d'alcool.

Les deux premières solutions ont été préparées avec des quantités d'aldéhyde cinnamique identiques, correspondant à 0 cm³ 5. Pour préparer l'une, nous avons dissous l'aldéhyde dans 100 cm³ d'alcool à 95°, puis complété à 500 cm³ avec de l'eau distillée. Dans la préparation de l'autre, la quantité d'alcool a été portée à 125 cm³.

La solution contenant un quart de son volume d'alcool à 95° s'est montrée légèrement opalescente, alors que celle en contenant un cinquième était réellement trouble. Ce second type de solution a donc été abandonné pour le premier.

3° RÉACTIF.

La formule du réactif à la 2-4 dinitrophénylhydrazine employée a été la même que celle utilisée pour le dosage de l'aldéhyde benzoïque :

2-4 dinitrophénylhydrazine	1 gramme
Acide sulfurique	10 cm ³
Eau distillée.....	90 cm ³

4^o MATÉRIEL.

Ainsi que pour le dosage de l'aldéhyde benzoïque, le matériel s'est réduit aux fioles d'Erlenmeyer et aux creuset-filtres Schott 10 G4.

La 2-4 dinitrophénylhydrazone de l'aldéhyde cinnamique imprégnant particulièrement les creusets, il a été nécessaire de les faire macérer dans l'alcool avant de les laver au mélange sulfo-chromique ; il est bien entendu qu'entre ces deux traitements, un lavage réitéré à l'eau doit être effectué pour éviter le contact de l'alcool réducteur et du mélange sulfo-chromique oxydant.

B. — Techniques de dosage.

1^o CALCUL DU COEFFICIENT DE TRANSFORMATION.

L'aldéhyde cinnamique a un poids moléculaire de : 132, la 2-4 dinitrophénylhydrazine de : 198. Celui de leur combinaison, qui s'effectue avec élimination d'une molécule d'eau, est donc de : $(132 + 198) - 18 = 312$. Par conséquent, à 132 grammes d'aldéhyde cinnamique correspondent 312 grammes d'hydrazone : un gramme d'hydrazone correspondra donc à $\frac{132}{312} = 0 \text{ gr. } 423$ d'aldéhyde cinnamique.

2^o TECHNIQUE DE DOSAGE DE L'ALDÉHYDE CINNAMIQUE DANS SES SOLUTIONS HYDROALCOOLIQUES.

20 cm³ de solution introduite dans une fiole d'Erlenmeyer ont été étendus avec 50 cm³ d'un mélange hydroalcoolique contenant 12 cm³ d'alcool à 95° et 38 cm³ d'eau distillée. De cette sorte, dans le volume total, la concentra-

tion de 25 % en alcool a été respectée. Nous avons ensuite ajouté 7 cm³ d'acide sulfurique également pour maintenir la teneur en acide à 10 % et éviter la précipitation de la 2-4 dinitrophénylhydrazine lors de l'affusion du réactif dans une solution moins acide. Cette addition provoque un jaunissement de la solution.

Enfin, nous avons ajouté 10 cm³ de réactif, quantité qui semble suffisante puisque 20 cm³ de solution contiennent à peu près deux centigrammes d'aldéhyde cinnamique. En effet, il faut 198 grammes de 2-4 dinitrophénylhydrazine pour précipiter 132 grammes d'aldéhyde cinnamique, deux centigrammes d'aldéhyde exigent donc trois centigrammes du réactif, c'est-à-dire 3 cm³ de la solution au 1/100 utilisée.

Auparavant, et c'est ainsi que nous avons expérimenté sur les essences, l'eau distillée et la teinture, nous laissons la précipitation s'effectuer 24 heures à la température ordinaire.

Ultérieurement, nous avons effectué la précipitation à la glacière et nous avons encore amélioré le rendement en abrégant ce temps de précipitation pour le réduire à une heure comme dans le cas du dosage de l'aldéhyde benzoïque.

La suite de la technique est pour ainsi dire calquée sur celle du dosage de l'aldéhyde benzoïque : le précipité est recueilli sur creuset-filtre ; on lave la fiole d'Erlenmeyer avec trois fois 10 cm³ d'eau distillée et l'agitateur avec 1 cm³ d'eau distillée et fait passer ces quantités de liquide sur le creuset-filtre sur lequel le précipité est finalement lavé avec 10 cm³ d'eau distillée et plus, au cas où le liquide filtré serait encore acide au papier Pottier.

On sèche le précipité vingt-quatre heures dans le vide sulfurique et vingt minutes à l'étuve à 80°, temps suffisamment long comme l'ont montré d'autres dessiccations ultérieures à la même température.

Le chiffre obtenu est multiplié par 0,423. On rapporte ensuite au litre.

3° SUR LES ESSENCES.

Dans une fiole d'Erlenmeyer préalablement séchée à l'alcool puis une heure à l'étuve et tarée, nous avons pesé une prise d'essai, voisine de dix centigrammes, d'essence que nous avons dissous dans 25 cm³ d'alcool à 95°. La solution ainsi obtenue a été additionnée de 25 cm³ d'un mélange hydroalcoolique contenant 10 cm³ d'alcool à 95° et 15 cm³ d'eau, puis de 7 cm³ 5 d'acide sulfurique et enfin de 25 cm³ du réactif.

Ultérieurement, nous avons réduit la quantité totale d'alcool de 35 cm³ à 25 cm³ sans qu'une diminution de rendement ne se soit fait apprécier.

Nous avons ensuite opéré comme pour le dosage de l'aldéhyde cinnamique dans ses solutions.

4° SUR L'EAU DE CANNELLE.

L'eau de cannelle renferme à peu près en moyenne 1 gr. 80 d'essence par litre. Or, 1 gramme d'essence contenant environ 0 gr. 70, un litre d'eau de cannelle renferme approximativement :

$1 \text{ gr. } 80 \times 0,70 = 1 \text{ gr. } 26$ d'aldéhyde cinnamique.

5 cm³ d'eau de cannelle ont été dilués avec 75 cm³ d'eau puis additionnés de 8 cm³ d'acide sulfurique pour maintenir la concentration en acide de 10 %, et de 20 cm³ de réactif.

D'autre part, nous avons fait un mélange témoin contenant les précédentes substances, le réactif excepté, pour voir si l'aldéhyde cinnamique ne précipitait pas par l'addition de cette grande quantité d'eau.

La suite du dosage s'est effectuée comme précédemment.

5° SUR LA TEINTURE DE CANNELLE.

Sur cette préparation, le dosage de l'aldéhyde cinnamique ne répond guère à un intérêt pratique. On ignore en effet la teneur de la teinture de cannelle en aldéhyde cinnamique.

Néanmoins, nous avons effectué quelques essais sur cette teinture en utilisant une technique à peu près semblable à celle employée pour le dosage de l'aldéhyde cinnamique dans les autres préparations de cannelle et n'en différant que par quelques faibles détails.

On pèse une prise d'essai de teinture voisine de 5 grammes que l'on étend avec 35 cm³ d'eau et 22 cm³ d'alcool à 95°, quantité nécessaire pour faire disparaître le trouble causé par l'addition de l'eau à la teinture alcoolique.

On ajoute ensuite 6 cm³ d'acide sulfurique et 10 cm³ de réactif, puis l'on continue le dosage comme précédemment.

Les précipités obtenus au cours de cette opération ont présenté l'avantage de ne presque pas adhérer aux parois des fioles d'Erlenmeyer qui les contenaient mais, par contre, la filtration des liquides dont on a voulu les séparer a été extrêmement longue.

Ces précipités essorés ont présenté une couleur brune différente de la couleur rouge habituelle de la 2-4 dinitrophénylhydrazone de l'aldéhyde cinnamique.

Si l'on veut bien considérer chaque précipité comme la 2-4 dinitrophénylhydrazone de l'aldéhyde cinnamique, on trouve un chiffre d'aldéhyde oscillant entre 0 gr. 41 et 0 gr. 43 pour 100 grammes de teinture.

Ces résultats sont évidemment très contestables.

C. — Résultats obtenus.

Les résultats obtenus ont été consignés sur les tableaux suivants :

Sur le tableau VI, nous avons porté les dosages effectués sur les solutions d'aldéhyde cinnamique. On peut remarquer que la température et la durée de précipitation ont la même influence sur le rendement que dans les dosages d'aldéhyde benzoïque. En conséquence, la précipitation d'une heure à la glacière semblait encore un des meilleurs éléments de la technique.

Sur le tableau VII, nous avons porté les dosages effectués sur les différentes préparations galéniques essayées.

TABLEAU VI. — Dosages d'aldéhyde cinnamique par la 2-4 dinitrophénylhydrazine effectués sur différentes solutions hydroalcooliques de cet aldéhyde.

Différentes techniques employées	Solution d'aldéhyde cinnamique à 1,083 ‰						Solution d'aldéhyde cinnamique à 1,012 ‰		
	Solution fraîche			Solution, 50 jours après sa préparation			Aldéhyde trouvé ‰		
	Aldéhyde trouvé ‰			Aldéhyde trouvé ‰			Aldéhyde trouvé ‰		
		Rt %	Erreur %		Rt %	Erreur %		Rt %	Erreur %
Précipitation de vingt-quatre heures à la température ordinaire	1,070	98,60	1,40	1,052	97,60	2,40	0,980	97,50	2,50
	1,066			1,062			0,994		
Précipitation de vingt-quatre heures à 0°....	1,074	99,20	0,80				0,988	98,10	1,90
	1,074						0,998		
Précipitation d'une heure à 0°.				1,064	98,50	1,50	0,998	98,90	1,10
				1,070			1,004		

TABLEAU VII. — Dosages d'aldéhyde cinnamique dans les préparations de cannelle par la 2-4 dinitrophénylhydrazine (précipitation de vingt-quatre heures à la température ordinaire).

Préparation galénique essayée	Poids de la prise d'essai	Poids de l'hydrazone trouvé	Poids d'aldéhyde correspondant	Poids d'aldéhyde rapporté à 100 gr.
Essence de Ca de Ceylan..... (65 % au bisulfite)	0,1090	→ 0,1698	→ 0,0718	→ 65,8 %
	0,1171	→ 0,1845	→ 0,0780	→ 66,6 %
	0,1156	→ 0,1819	→ 0,0769	→ 66,5 %
	0,1031	→ 0,1620	→ 0,0685	→ 66,4 %
Essence de Cannelle de Chine..... (47,5 % au bisulfite)	0,1045	→ 0,1159	→ 0,0490	→ 46,9 %
	0,1141	→ 0,1269	→ 0,0536	→ 47,05 %
Eau distillée de Cannelle.....	5 cm ³	→ 0,0145	→ 0,00613	→ 1,22 %
	5 cm ³	→ 0,0145	→ 0,00613	→ 1,22 %

CONCLUSIONS

D'après ces expériences, il semble que l'aldéhyde cinnamique puisse être dosé par la 2-4 dinitrophénylhydrazine non seulement sur des solutions hydroalcooliques préparées pour vérifier sa pureté mais encore dans les différentes préparations galéniques qui en contiennent, sauf dans le milieu trop complexe de la teinture de cannelle.

CHAPITRE III

2-4 DINITROPHÉNYLHYDRAZONES DES CÉTONES

Les 2-4 dinitrophénylhydrazones de nombreuses cétones ont été également préparées mais, comme pour les hydrazones des aldéhydes, il existe des divergences dans les points de fusion donnés par les différents auteurs.

Sur les tableaux VIII, IX et X, nous avons porté respectivement les points de fusion des hydrazones de la série acyclique, de la série cyclique et des deux séries hydrocyclique et hétérocyclique, relevés dans la littérature, auxquels nous avons ajouté ceux que nous avons nous-même déterminés au laboratoire.

Parmi les cétones de la série grasse, la plus répandue est certainement le premier terme : l'acétone ou propanone, ce qui explique que son hydrazone ait été plus souvent préparée et plus étudiée que celle des autres cétones.

Dès 1894 en effet, PURGOTTI [73] et CURTIUS et DEDICHEN [28] ont préparé la 2-4 dinitrophénylhydrazone de l'acétone et, ultérieurement, la formation de ce dérivé a été utilisée par différents auteurs pour le dosage de cette cétone. C'est ainsi que BULOW [18], en 1925, a donné une technique pour doser l'acétone à l'état de 2-4 dinitrophénylhydrazone dans l'urine et qu'IDDLES et JACKSON [50], en 1934, ont étendu à cette cétone la méthode de dosage primitivement expérimentée sur l'aldéhyde benzoïque.

Les applications analytiques de la formation de cette

TABLEAU VIII. — *Points de fusion des 2-4 dinitrophénylhydrazones des cétones et acides cétoniques de la série grasse.*

Acétone.....	118° (73) 128° (28) 128 (1) 126° (26) 126 (20) 123°-124°
Monochloracétone.....	124°-125°,5 (19)
Méthyléthylcétone.....	115° (12) 115° (1) 110°-111° (20)
Méthyl-n-propylcétone	141° (1) 143°-144° (20)
Méthyl isopropylcétone	117° (1)
Méthyl-n-butylcétone	106° (1)
Méthyl isobutylcétone	95° (1)
Méthyl-n-amylcétone	89° (1)
Méthyl isoamylcétone	95° (1)
Méthyl-n-hexylcétone	58° (1)
Méthyl-isohexylcétone	77° (1)
Méthyl-n-nonylcétone	63° (1)
Méthyl-n-undécylcétone	69° (1)
Diéthylcétone.....	156° (1) 156° (58)
Ethyl-n-propylcétone.....	130° (1)
Ethylisobutylcétone.....	75° (1)
Di-n-propylcétone	75° (1)
Pinacolone	125° (1)
Allylacétone	104° (1)
Oxyde de Mésityle	200° (1) 203° (20)
1-4 dimésitylbutanone-2.....	187°5-188° (65)
Méthylhepténone.....	81° (1)
Acide pyruvique	213° (1) 216° (61) 218° (82) 218° (20) 218° (32)
Pyruvate de méthyle.....	186°,5-187° (82)
Pyruvate d'éthyle.....	154°,5-155° (82)
Pyruvate de n-propyle	119°-120° (82)
Pyruvate d'isopropyle.....	160°,5-161°,5 (82)
Acide acétylacétique	125° (26)
Acétylacétate d'éthyle.....	95° (73) 96° (28) 96° (82) 93°-94° (20)
Acide lévulique	92° (1) 206° (82) 205°-206°
Lévulate de méthyle.....	141°5-142°5 (82)
Lévulate d'éthyle.....	101°-102° (82)
Lévulate de n-propyle.....	67°-68° (82)
Lévulate d'isopropyle	88°-89° (82)
Acide géronique	135°5-137° (82)
Acide isogéronique.....	140°-141° (82)
Acide oxaloacétique	211° (26)
Cétomalonate d'éthyle.....	128° (1)
Acide mésoxalique.....	202° (26)
Acide α-cétoglutarique.....	222° (61) 222° (87)
n-butyroïne.....	99° (1)
Diacétone alcool.....	202°-203° (20)
Hydroxyacétone	127°5-129°5 (82)
Diacétyl	314°-315° (82) 300° (20)
Acétylacétone (*).....	122° (11) 209° ? (20)

(*) Le dérivé formé par l'action de la 2-4 dinitrophénylhydrazine sur l'acétylacétone est le 2-4 dinitrophényl-3-5 diméthylpyrazol.

TABLEAU IX. — *Points de fusion des 2-4 dinitrophénylhydrazones des cétones de la série cyclique.*

Acétophénone	237° (1) 249°-250° (20)
Benzophénone	229° (73) 238°-239° (20) 228° (74)
Benzylidène acétone.....	223° (1) 227° (20)
Dibenzylidène acétone.....	180° (20)
Cinnamylidène acétone.....	222°-223° (20)
Benzylidène acétophénone.....	208° (1) 244° déc. (20)
Cinnamylidène acétophénone.....	218°-219° déc. (20)
3-5-diméthoxyphénoxyacétone.....	152° (8)
4-6 diméthoxy-2-formyl-3-5diméthyl- coumarone	198° (8)
2-hydroxy-4-6 diméthoxy-5 méthylacé- tophénone.....	205°-206° (8)
Parabenzoyldiphényl	214° (20)
Benzoylacétone (*)	151° (11)
Benzile	183°-184° (73) 185° (1) 189° (20)
Benzoïne	234° (1) 245° (20)
Benzoylformiate de méthyle	171° (20)
« Benzoylacétoacétic esther »	222°-223° (20)
Paratolyl (α-aminobenzyl)cétone	184°-186° (66)
Parachlorophényl-2-naphtylcétone.....	260°-261° (71)
Parachlorophényl-1-naphtylcétone.....	275°-277° (71)
β-acétylnaphtalène	262° déc. (20)
β-benzoylnaphtalène	257°-258° (20)
α-naphtyldésoxybenzoïne.....	220°-221° (66)
Acide β-[3-méthoxy-naphtoyl (2)]pro- pionique	216° (41)
α-naphtoquinone.....	278° (74)
Phénanthrène quinone.....	312°-313° (20)
Chrysoquinone	308°-309° (20)

(*) Le dérivé formé par l'action de la 2-4 dinitrophénylhydrazine sur la benzoylacétone est le 2-4 dinitrophényl-3 (ou 5) phényl-5 (ou 3) méthylpyrazol.

hydrazone peuvent d'ailleurs se limiter parfois à une simple identification : LIBBRECHT [64] a indiqué en 1937 une réaction simple permettant de déceler l'acétonurie au moyen de la 2-4 dinitrophénylhydrazine.

La 2-4 dinitrophénylhydrazone de la monochloracétone a été préparée par BULOW et SEIDEL [19]. Les propriétés les plus intéressantes de ce dérivé sont la transformation par chauffage au milieu alcoolique de cette hydrazone en ozazone et la grande réactivité de l'atome de chlore contenu dans sa molécule, qui la rend susceptible de se prêter à un certain nombre de synthèses.

TABLEAU X. — *Points de fusion des 2-4 dinitrophénylhydrazones des cétones des séries hydrocyclique et hétérocyclique.*

Cyclopentanone	142° (1) 145°5-146°5 (82)
	146°-147° (20)
Cyclohexanone.....	160° (1) 162° (20)
Orthométhylcyclohexanone.....	135°5-137° (82)
Isopropylcyclohexanone.....	119°-120° (58)
Cycloheptanone	148° (11)
Cyclooctanone.....	163° (11)
Cyclopentadecanone.....	105° (11)
Méthylcyclohexylcétone.....	140° (1)
9-ceto-13-méthyl- Δ^{10-11} dodecahydro- phenanthrène.....	103°-104° (48)
5-6-7-8-tetrahydro-5-ceto-9-méthoxy- phenanthrène	269° (41)
Pseudoionone.....	143° (1)
α -ionone	125°128°- (11) { 147°5-149°5 (82) 150° (20) 128°-129° (82)
β -ionone	
Menthone.....	
Pulégone	145° (1) 146° (20) 144°
Piperitone.....	142° (11) 147° (20)
Piperitone.....	119° (20)
Héxétone	104° (84)
<i>d</i> -carvone	189° (1) { 190° (20) 193° (20)
<i>l</i> -carvone	
Thuyone.....	116°-117° (58) 106°-107°5 (82)
Fenchone.....	140° (11)
Camphre naturel.....	175° (11) 175° (36) 175° (42) 177° (20) 174° (54)
Camphre synthétique.....	165° (42) 164° (54)
Acide camphocarbonique	173° (34)
Acide β -camphosulfonique	193°-195° (34) 215° (34)
Cyanocamphre	225° (34)
Oxycamphre.....	225° (34)
Acétyloxycamphre	183° (34)
Ether méthylique de l'acétyloxycamphre	171° (34)
Acétylaminocamphre	226°5 (34)
Santonine.....	267°-268° (35) 266°-268° (55)
Artémisine	266°-268° (55)
Furoïne	216°-217° (20)
Acide déhydroascorbique	268° déc. (44), 271°-273° (46) 270°-272° (32)
Pyrryl- α -méthylcétone.....	déc. à 300° (52)
2-acétylpyrrole	297° (3)
2-5-diphénylpyrrole.....	250° (3)
2-éthylchromone.....	249°-250° (68)
2-éthylchromanone.....	221°-222° (68)
Flavone.....	282°-283° (68)
Flavanone.....	254°-255° (68)
α -indanone.....	258° (1)
Anisyl-2-quinolylcétone.....	242° (33)

Dans l'étude des hydrazones des cétones de la série grasse, nous pouvons inclure celle des hydrazones des acides cétoniques dont le rôle est si important en biologie.

L'acide pyruvique, dont la 2-4 dinitrophénylhydrazone a été préparée par différents auteurs, a été dosé à cet état par SIMON et NEUBERG [77] dans les milieux biologiques.

CLIFT et COOK [26] ont préparé les 2-4 dinitrophénylhydrazones des acides mésoxalique, acétoacétique et oxaloacétique et en ont étudié les propriétés. En outre, ils ont donné une méthode qui permet de titrer ces dérivés comme des acides.

STRAIN a caractérisé par la 2-4 dinitrophénylhydrazine l'acide géronique formé par l'ozonisation du carotène et de ses dérivés [80], ainsi que l'aldéhyde et l'acide lévulique obtenus par ozonisation du lycopène [81]. Cet auteur a donné les points de fusion des dérivés obtenus avec ces différents composés (tableau VIII). Il est à remarquer qu'ALLEN et STRAIN sont en désaccord total sur le point de fusion de la 2-4 dinitrophénylhydrazone de l'acide lévulique. Alors que le premier auteur indique 92°, le second trouve 206°. A notre tour, nous avons déterminé cette constante sur un échantillon préparé au laboratoire et nous avons trouvé 205°-206°.

Enfin, la 2-4 dinitrophénylhydrazine a été utilisée par KRUSIUS [63] au cours du dosage de l'acide pyruvique et de l'acide α céto-glutarique dans l'urine et dans le microdosage de ce dernier par KREBS [62].

Parmi les cétones, celles appartenant à la série cyclique sont certainement les plus répandues dans la nature. Nombreuses en effet sont les drogues d'origine animale ou végétale et leurs produits naturels tels les essences par exemple, qui contiennent des cétones de cette série, celles-ci souvent même en constituant les principes actifs. Dans ce cas, il est alors tout indiqué, pour faire l'essai chimique de la drogue, de s'adresser à la fonction cétone de ses principes actifs. A cet effet, la 2-4 dinitrophénylhydrazine semble pouvoir rendre de grands services et peut-être plus particulièrement encore dans le cas des cétones appartenant à la série hydro-

cyclique, telles la menthone, la pulégone ou le camphre.

Dans cette série, l'hexétone a été dosée par TORRES et BROSA [84] à l'état de 2-4 dinitrophénylhydrazone. A cet état également ont été dosés respectivement dans les essences de *Mentha Piperita* et de *Mentha Pulegium* L, la menthone et la pulégone par FERNANDEZ, SOCIAS et TORRES [36]. Ces auteurs ont aussi dosé le camphre par ce procédé.

En Amérique également, HAMPSHIRE et PAGE [42] ont employé la 2-4 dinitrophénylhydrazine à l'évaluation quantitative du camphre.

Nous avons expérimenté leur technique en y apportant dans la suite quelques modifications. Cette méthode semble donner de bons résultats. Nous y reviendrons ultérieurement.

Dans la série sexquiterpénique, nous ne traiterons que de la santonine qui doit maintenant être rattachée à cette série. En effet, elle possède, outre sa fonction lactone, une fonction cétone susceptible de réagir avec la 2-4 dinitrophénylhydrazine. La formation de cette hydrazone a été appliquée par FERNANDEZ et SOCIAS [35] au dosage de la santonine dans le *semen contra*. Ce procédé, dont nous développerons ultérieurement la technique, a été expérimenté par nous.

C'est également en Espagne que la 2-4 dinitrophénylhydrazine a été utilisée pour l'essai chimique des pyrèthres insecticides. On sait que les principes actifs de ces drogues sont des esters des acides chrysanthémo-monocarbonique et chrysanthémo-dicarbonique dont les fonctions acides sont estérifiées par l'alcool méthylique chez le diacide d'une part et par la fonction alcool d'une cétone alcool : la pyrèthrolone, chez les deux acides d'autre part [23].

Le dosage de la cétone constituait donc un dosage du principe actif. CASTILLO [21] a expérimenté dans ce but la 2-4 dinitrophénylhydrazine mais il a conclu de ces travaux que ce réactif ne présentait pas d'avantage sur la semicarbazide pour ce dosage.

Egalement parmi les cétones de la série hétérocyclique,

la pyrryl- α -méthylcétone isolée de la valériane par CIONGA, a été dosée par JANOT et CIONGA [52] à l'état de 2-4 dinitrophénylhydrazone. Ces auteurs ont montré qu'en solution dans l'eau, la pyrryl- α -méthylcétone pouvait être dosée par ce procédé avec une précision suffisante en opérant sur des quantités de l'ordre du milligramme ou du centigramme.

Enfin, l'acide ascorbique, par la fermeture de sa fonction lactone, peut se rattacher à la série hétérocyclique. Ce corps possède dans sa formule deux fonctions cétone sous forme œnolique qui, par oxydation, se transforment en fonctions cétone. On arrive ainsi à l'acide déhydroascorbique susceptible de réagir avec la 2-4 dinitrophénylhydrazine. Pour aboutir à la formation de ce composé, l'intervention d'un agent oxydant est nécessaire ; à cet effet, on s'adresse souvent à l'iode, néanmoins la 2-4 dinitrophénylhydrazine elle-même peut jouer ce rôle. C'est ainsi qu'HERBERT, HIRST, PERCIVAL, REYNOLDS et SMITH [44] ont obtenu le dérivé hydraziné de l'acide déhydroascorbique de différentes façons, soit directement par action de la 2-4 dinitrophénylhydrazine sur l'acide ascorbique, soit après oxydation de ce dernier.

Néanmoins, suivant les modes de préparation employés, ils ont obtenu des dérivés de points de fusion différents variant entre 268° et 282°. Nous n'avons porté sur le tableau X où sont réunis les points de fusion des 2-4 dinitrophénylhydrazones des cétones des séries hydrocyclique et hétérocyclique que la constante se trouvant la plus en accord avec celle déterminée ultérieurement sur ce même composé par les autres auteurs.

HINSBERG et AMMON [46] ont expérimenté une méthode d'isolement de ce composé à l'état de 2-4 dinitrophénylhydrazone en éliminant les autres hydrazones par l'alcool froid, dans lequel certaines seraient solubles. Ils ont également étudié les propriétés de ce composé en solution dans un mélange à poids égal pyridine-acide acétique. Cette solution possède à une certaine concentration un pouvoir rotatoire et présente le phénomène de mutarotation qui serait dû à une modification moléculaire.

Enfin, DRUMM, SCARBOROUGH et STEWART [32] ont donné une méthode d'identification chimique de l'acide ascorbique dans l'urine en précipitant ce composé à l'état de 2-4 dinitrophénylhydrazine et isolant le dérivé obtenu par chromatographie.

Au laboratoire, nous avons préparé les 2-4 dinitrophénylhydrazones des composés suivants : acétone, acide lévulique, menthone, santonine et artémisine.

Nous avons déterminé les points de fusion de ces hydrazones, que nous avons portés sur les tableaux VIII et X.

Plus particulièrement, nous avons étudié le dosage du camphre et celui de la santonine à l'état de 2-4 dinitrophénylhydrazone.

ÉTUDE DU DOSAGE DU CAMPHRE A L'ÉTAT DE 2-4 DINITROPHÉNYLHYDRAZONE

L'inscription du camphre synthétique au Codex, conjointement au camphre du Japon, a modifié les essais de préparations galéniques basés sur l'examen de la déviation polarimétrique, le produit synthétique possédant en effet un pouvoir rotatoire nul ou très faible.

Il était donc nécessaire de s'adresser à d'autres propriétés et, comme il est naturel, c'est aux dérivés de la fonction cétonique que l'on a pensé. La semicarbazone et l'oxime ont déjà été proposées à ce sujet. L'emploi de l'oxime a été parfaitement mis au point par BOUGAULT et M^{lle} LEROY [10]. Mais toutes ces combinaisons ont présenté l'inconvénient d'être ou notablement solubles ou volatiles, ce qui nécessitait des corrections aux résultats analytiques obtenus.

FERNANDEZ, SOCIAS et TORRES [36] ont également critiqué l'emploi de l'oxime. Après avoir passé en revue les différents réactifs de la fonction cétone, ils ont fini par recourir aux phénylhydrazines substituées et, parmi celles-ci, leur réactif d'élection a été la 2-4 dinitrophénylhydrazine,

Ce corps donne en effet avec le camphre une 2-4 dinitro-

phénylhydrazone très stable, même à la température de 80°, et très peu soluble dans l'eau (0 gr. 001/100 cm³).

D'après FERNANDEZ, SOCIAS et TORRES [36], cette hydrazone serait soluble dans tous les dissolvants organiques, en proportion telle que sa formation au sein de ceux-ci ne pourrait être utilisée pour les dosages. En conséquence, le rendement en 2-4 dinitrophénylhydrazone augmenterait concurremment à l'emploi de milieux hydroalcooliques aussi aqueux que le permettrait la solubilité du camphre.

Il faut donc opérer en effectuant la réaction en milieu alcoolique et finalement en diluant avec de l'eau distillée pour précipiter l'hydrazone dissoute.

HAMPSHIRE et PAGE [42] ont eu les mêmes conceptions. En effet, après la précipitation des hydrazones effectuée pendant quatre heures par chauffage au réfrigérant à reflux, ces auteurs étendent la liqueur avec de l'acide sulfurique à 2 % en volume.

Voici donc la technique qu'ils ont employée pour le dosage du camphre :

1^o Réactif.

On dissout 1 gr. 50 de 2-4 dinitrophénylhydrazine dans un mélange de 10 cm³ d'eau et 10 cm³ d'acide sulfurique concentré. On complète à 100 cm³ avec de l'eau et filtre. Le réactif doit être préparé au moment du besoin.

2^o Méthode.

On dissout 0 gr. 20 de camphre dans 25 cm³ d'alcool exempt d'aldéhyde dans une fiole conique de 300 cm³ et l'on ajoute lentement en agitant constamment 75 cm³ de réactif. On chauffe au bain-marie avec un réfrigérant à reflux pendant 4 heures, laisse refroidir et dilue à 200 cm³ avec de l'acide sulfurique à 2 % et abandonne au repos pendant vingt-quatre heures. Le précipité est alors recueilli sur un creuset de Gooch taré, lavé avec des fractions successives de 10 cm³ d'eau distillée froide jusqu'à ce que les eaux de lavage ne soient plus acides. On sèche à 80°; 1 gramme de 2-4 dinitrophénylhydrazone du camphre correspond à 0 gr. 458 de camphre.

Cette technique a été également appliquée au dosage du camphre dans les préparations contenant ce composé.

Nous avons essayé de la simplifier en réduisant le temps d'ébullition de quatre heures à trois, deux puis une heure. Une diminution du rendement en hydrazone en a résulté. Il en a été de même dans les expériences où l'addition de l'acide sulfurique dilué après l'ébullition était supprimée. Cette dernière opération, ainsi que la durée d'ébullition de quatre heures sont donc bien nécessaires.

Nous avons également vérifié la stabilité de la 2-4 dinitrophénylhydrazone du camphre à 80° par des séjours répétés de ce dérivé à l'étuve maintenue à cette température.

Nous avons donc adopté la technique de HAMPSHIRE et PAGE [42] en y apportant quelques modifications :

1° Ces auteurs dissolvent le camphre dans 25 cm³ d'alcool et, pour l'essai de la teinture camphrée, ils diluent 2 cm³ de cette teinture avec 23 cm³ d'alcool à 90°. 15 cm³ dans le premier cas et 13 cm³ dans le deuxième suffisent pour maintenir le camphre en solution et, de ce fait, la solubilité de la 2-4 dinitrophénylhydrazone est encore diminuée.

2° Pour entraîner le précipité restant dans la fiole d'Erlenmeyer, on utilise non pas de l'eau distillée mais le filtrat. Quoique la solubilité de l'hydrazone dans l'eau soit extrêmement faible, il est préférable d'utiliser pour cette opération mécanique un liquide déjà saturé.

3° Le réactif est à 1 gr. 25 de 2-4 dinitrophénylhydrazine pour 100 cm³ au lieu de 1 gr. 50, car la solution saturée cristallisait à 15°-18°.

La technique ainsi modifiée est donc la suivante :

Réactif. — On dissout 1 gr. 25 de 2-4 dinitrophénylhydrazine dans un mélange de 10 cm³ d'eau et 10 cm³ d'acide sulfurique concentré officinal (D : 1,83). On complète ensuite à 100 cm³ avec de l'eau fraîchement distillée et l'on filtre. Il faut employer un réactif récent.

Technique. — 2 cm³ d'alcool camphré sont dilués avec

13 cm³ d'alcool à 90° dans une fiole conique de 300 cm³. On ajoute lentement 85 cm³ de réactif en agitant. On porte au bain-marie et chauffe au réfrigérant à reflux pendant quatre heures. On laisse refroidir, dilue à 200 cm³ avec de l'acide sulfurique à 2 % (en volume) et laisse au repos 24 heures à l'abri de la lumière. Le précipité est recueilli sur un creuset-filtre 10 G4 de SCHOTT. On entraîne le précipité restant, s'il y a lieu, avec deux fois 10 cm³ du filtrat ; puis lave fiole et précipité avec six fois 10 cm³ d'eau, en opérant les additions après passage complet de chaque fraction. On porte le creuset à l'étuve à 80° pendant une heure, laisse refroidir dans un dessiccateur et l'on pèse.

1 gramme de 2-4 dinitrophénylhydrazone correspond à 0 gr. 458 de camphre. On opère de même pour l'eau-de-vie camphrée.

Résultats. — Sur le camphre lui-même, on obtient directement des résultats comportant des erreurs voisines de 1 %. Les deux hydrazones obtenues sont différentes par la teinte et par le point de fusion :

Camphre naturel.....	aiguilles orange	P. F. : 174°
Camphre synthétique.....	aiguilles jaune d'or	P. F. : 164°

Sur les teintures de camphre, les erreurs dépassent rarement 3 % si l'on suit rigoureusement le procédé ci-dessus.

Inconvénients. — On dose simultanément par cette technique tous les corps à fonction aldéhydrique ou cétonique qui pourraient se trouver en solution à côté du camphre ; mais, en prenant le point de fusion de l'hydrazone obtenu, on remédie partiellement à cet inconvénient. Par ce moyen, on peut en effet :

1° Reconnaître si l'on est en présence de camphre naturel ou de camphre synthétique.

2° Soupçonner la présence d'un corps étranger si l'abaissement du point de fusion est considérable.

Conclusions. — Cette méthode semble être un bon pro-

cédé de dosage du camphre dans les préparations alcooliques camphrées.

ÉTUDE DU DOSAGE DE LA SANTONINE A L'ÉTAT DE 2-4 DINITROPHÉNYLHYDRAZONE DANS LE SEMEN CONTRA

La santonine, par sa fonction cétone, donne une hydrazone avec la 2-4 dinitrophénylhydrazine.

La formation de ce dérivé a été appliquée en 1932 par FERNANDEZ et SOCIAS [35] au dosage de la santonine dans les capitules floraux non épanouis de l'*Artemisia Maritima* ou semen contra. Cette méthode semblait pouvoir donner de bons résultats alors que les dosages par l'hydroxylamine et la phénylhydrazine étaient pratiquement impossibles du fait de la notable solubilité de l'oxime et de la phénylhydrazone dans les liquides hydroalcooliques.

Nous avons donc expérimenté la méthode de FERNANDEZ et SOCIAS sur un semen contra.

La matière première utilisée a été un semen contra dit d'Alep d'excellente qualité :

humidité : 7,8 % ;

cendres : 6 % ;

extrait benzénique par épuisement au soxhlet :

avec traitement NH_3 : 9,2 % ;

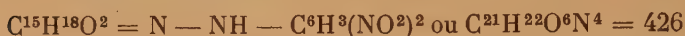
sans traitement NH_3 : 15,6 %.

La technique des auteurs espagnols est la suivante :

On soumet 10 gr. de poudre à une lixiviation benzénique pendant vingt-quatre heures ; on évapore le lixivié jusqu'à siccité au bain-marie et élimine les dernières traces de benzène par insufflation d'air ; on ajoute au résidu 50 cm³ d'alcool à 15 %, on chauffe à reflux pendant quinze minutes, on filtre à chaud et l'on lave trois fois le ballon et le filtre, chaque fois avec 5 cm³ d'alcool à 15 % bouillant. Dans les solutions alcooliques réunies et encore chaudes, pour éviter la cristallisation de la santonine, on ajoute 85 cm³ de

réactif obtenu en dissolvant 1 gramme de 2-4 dinitrophénylhydrazine dans un mélange de 38 cm³ d'eau et 38 cm³ d'alcool à 95°, additionné de 10 cm³ d'acide sulfurique concentré et pur. On laisse reposer quarante-huit heures à l'obscurité. On filtre, lave le précipité avec un liquide hydroalcoolique composé de 100 cm³ d'eau et 50 cm³ d'alcool à 95°. On fait sécher pendant trois heures à l'étuve 105°-110°. On laisse refroidir dans un dessiccateur et l'on pèse.

La 2-4 dinitrophénylhydrazone de la santonine a pour formule :



le coefficient de transformation est :

$$\frac{\text{C}^{15}\text{H}^{18}\text{O}^3}{\text{C}^{21}\text{H}^{22}\text{O}^6\text{N}^4} = \frac{246}{426} = 0,5775.$$

Parallèlement, nous avons fait sur le même semen contra un dosage de santonine par la méthode JANOT-ESTÈVE [53]. Cette technique a été modifiée en ce qui concerne les fractions : en effet, on a constaté que la macération est une cause d'erreur, variable avec chaque échantillon de drogue ; car, en ne recueillant qu'une partie aliquote du liquide mis en œuvre, on rapporte arbitrairement les volumes de filtrat à des quantités proportionnelles de drogue initiale. Il est plus simple de procéder à un épuisement total par lixiviation, qui présente, de plus, l'avantage de permettre une réduction de la prise d'essai. La méthode est donc la suivante :

Technique. — 5 gr. de semen-contra sont triturés au mortier avec de l'ammoniaque diluée au 1/2 jusqu'à complète imbibition, c'est-à-dire jusqu'à la formation d'une masse n'adhérant plus ni au mortier, ni au pilon. Il faut en général utiliser 2 cm³ 5. On laisse sécher à l'air douze et seize heures, ou à l'étuve à 37° pendant cinq heures. Le produit, devenu noir-verdâtre, pulvérisé de nouveau, est introduit dans la cartouche d'un appareil à extraction continue, puis épuisé au benzène, jusqu'à décoloration totale de la solution benzénique nouvellement condensée. La solution benzénique verte collectée dans le ballon est distillée aussi

complètement que possible au bain-marie. On chasse les dernières traces de benzène par un courant d'air desséché par barbotage dans l'acide sulfurique, en laissant le ballon sur le bain-marie.

Le résidu est alors repris par 40 cm³ de solution saturée d'hydroxyde de baryum ($\text{Ba}(\text{OH})^2,8 \text{ H}_2\text{O}$) et ceci pendant dix minutes au bain-marie bouillant. La solution est immédiatement filtrée, sur un filtre plissé de 7 cm. de diamètre, dans une fiole conique de 100 cm³ (lavée au mélange sulfo-chromique). On lave ballon et filtre avec deux fois 10 cm³ de solution barytique dans les mêmes conditions. On bouche, laisse refroidir à l'abri de la lumière. Puis on ajoute 5 cm³ d'acide chlorhydrique officinal dilué de 1/3 d'eau distillée (soit à environ 25 gr. ClH pour 100 cm³), ce qui rend le milieu incolore et légèrement acide. On bouche et laisse cristalliser dans un endroit frais pendant vingt-quatre heures à l'abri de la lumière et en agitant assez fréquemment, surtout au début.

Le produit est recueilli par filtration sur un creuset en verre poreux taré. On entraîne les cristaux demeurés dans la fiole par quelques centimètres cubes du filtrat, puis on lave lentement avec deux fois 10 cm³ d'eau distillée froide. Pour obtenir un produit blanc, il suffit de laver les cristaux avec quelques gouttes d'ammoniaque, puis avec un peu d'eau distillée. On dessèche à l'étuve à 100° pendant deux heures. On laisse refroidir dans un dessiccateur et l'on pèse.

Le résultat trouvé multiplié par 20 donne le poids de santonine contenu dans 100 gr. de semen-contra.

Par cette méthode, on a obtenu :

santonine : 2,86 ; 2,88 ; 2,94 %.

Selon FERNANDEZ et SOCIAS :

santonine : 4,60 ; 4,72 ; 4,82 %.

La discordance observée entre les deux séries est grande et l'on pouvait se demander immédiatement, si elle n'était pas due au traitement préalable par l'ammoniaque que nous faisons subir à la matière première selon le procédé qui

vient d'être décrit : traitement NH_3 , passage par la 2-4 dinitrophénylhydrazone ; calculé en santonine : 3,91 ; 3,80 %.

Soit une diminution relative d'environ 20 % sur les valeurs précédentes.

L'action de l'ammoniaque diminue donc la quantité d'hydrazone brute obtenue.

Remarques. — 1° La 2-4 dinitrophénylhydrazone de la santonine pure se présente sous la forme de belles aiguilles ou de paillettes prismatiques rouge légèrement orangé, fusibles en se décomposant à 266°-268° au bloc de Maquenne.

Le produit obtenu directement à partir du semen-contra est rouge-orangé et fond à 220°. L'hydrazone brute obtenue, dans le cas du traitement par l'ammoniaque, est également rouge-orangé mais fusible à 242°.

2° Sur le même échantillon de semen-contra, on a séparé l'essence, puis, sur cette essence d'une part, et sur le semen-contra privé de celle-ci d'autre part, on a fait agir la 2-4 dinitrophénylhydrazine.

Essence : Elle est obtenue par entraînement à la vapeur d'eau. L'eau d'entraînement est épuisée totalement au benzène ; les solutions benzéniques, séchées par agitation sur du sulfate de sodium anhydre, sont filtrées et distillées. Le résidu huileux, jaune pâle, est épuisé par l'alcool à 15 % à l'ébullition. On filtre et traite par le réactif. Il se forme d'abord un précipité jaunâtre qui ne tarde pas à rougir.

Semen contra : Le contenu du ballon renfermant la matière première est filtré et l'on étudie séparément le filtrat et la poudre.

a) *Filtrat* : liquide jaune brun, que l'on épuise totalement au benzène : l'émulsion est détruite par centrifugation. Les solutions benzéniques séparées sont ensuite traitées comme dans le cas précédent. Hydrazone rouge-orangé.

b) *Poudre* : Elle est séchée à l'étuve puis épuisée au benzène dans un appareil de Soxhlet et traitée selon le procédé de FERNANDEZ et SOCIAS. Hydrazone rouge-orangé.

L'artémisine utilisée forme des cristaux incolores et inodores fusibles à 202°-203° [α_D] (CHCl_3) = — 84°. L'hydrazone se prépare par précipitation d'une solution d'artémisine dans l'alcool à 96° par le réactif suivant : 2-4 dinitrophénylhydrazine : 1 gramme ; acide sulfurique concentré : 10 cm³ ; eau : 90 cm³. On recueille, après vingt-quatre heures, le magma cristallin et, après recristallisation dans l'alcool à chaud, on obtient des prismes rouge sombre ou des paillettes rouge mordoré fusibles avec décomposition à 260°-262° au bloc de Maquenne.

L'artémisine est plus soluble que la santonine dans l'alcool à 15 % (en poids) et l'on pourrait lui attribuer partiellement l'excédent constaté dans la précipitation par la 2-4 dinitrophénylhydrazine et ceci est encore rendu plus vraisemblable par le fait que, dans le cas de notre méthode, on peut obtenir des eaux-mères de cristallisation une hydrazone rouge.

Les eaux-mères sont privées du baryum en solution par addition juste suffisante d'acide sulfurique, on centrifuge et épuise au chloroforme. Les solutions chloroformiques desséchées, filtrées, sont distillées. Le résidu mis en solution hydroalcoolique est précipité par le réactif aqueux à la 2-4 dinitrophénylhydrazine.

Le produit obtenu est rouge foncé, hétérogène au microscope et fusible à partir de 134°.

Conclusions. — L'emploi de la 2-4 dinitrophénylhydrazine dans le dosage pondéral de la santonine dans le semen-contra donne des résultats trop élevés. Ceci est dû à la précipitation simultanée de composés carbonylés autres que la santonine, en particulier l'artémisine.

CHAPITRE IV

2-4 DINITROPHÉNYLHYDRAZONES DES ACIDES

Les 2-4 dinitrophénylhydrazones des acides sont beaucoup moins connues que celles des aldéhydes et des cétones, sans doute parce que leur obtention est relativement plus difficile que celle des dérivés correspondants.

Néanmoins, les premiers travaux relatifs aux dérivés des acides sont contemporains de ceux relatifs aux dérivés des aldéhydes et des cétones. En effet, dès 1894, simultanément PURGOTTI [73] et CURTIUS et DEDICHEN [28] en ont commencé l'étude.

PURGOTTI a préparé l'hydrazone de l'acide oxalique et celle de l'acide acétique, obtenue également par CURTIUS et DEDICHEN et étudié à nouveau par CURTIUS et MAYER [29], en 1907, à côté des dérivés de l'acide picrique et de l'acide benzoïque.

Plus récemment, CEREZO et OLAY [22], en 1934, ont étudié un assez grand nombre de ces dérivés et ils ont pensé que leur formation pourrait être utile à la caractérisation des acides organiques et peut-être à la détermination de la position relative des radicaux carboxyles dans les molécules.

Ils ont préparé ces hydrazones en faisant réagir au bain-marie l'acide organique et la 2-4 dinitrophénylhydrazine en présence de l'acide sulfurique 5N dans la proportion de 30 à 40 cm³ par gramme d'acide.

Quelques dérivés, tels ceux des acides formique, acétique, oxalique, phtalique et succinique, ont été obtenus par chauffage au bain d'huile à 120° du mélange intime de

l'acide organique et de la 2-4 dinitrophénylhydrazine en présence d'acide sulfurique.

Enfin, les dérivés des acides stéarique et benzoïque ont été préparés à partir des chlorures correspondants.

Ainsi donc, parmi les monoacides, les acides formique, acétique, monochloracétique, stéarique, benzoïque, phénylacétique et hydrocinnamique ont réagi avec la 2-4 dinitrophénylhydrazine. Les auteurs n'ont obtenu aucun dérivé avec les acides lactique, paratoluïque, salicylique et cinnamique.

Parmi les polyacides, les acides isophtalique, téréphtalique, camphorique, tartrique et citrique n'ont donné aucune réaction, l'acide malonique a donné une monohydrazone, les acides glutarique et oxalique ont donné des bihydrazones, la dernière d'ailleurs avait déjà été préparée par PURGOTTI [73], enfin les acides succinique, adipique, phtalique, 3-nitrophtalique, 3-6-dioxyphthalique ont donné des réactions de cyclisation.

Ces auteurs ont également étudié l'influence de la constitution chimique de ces dérivés sur leur formation et leurs propriétés.

Les 2-4 dinitrophénylhydrazones des acides sont de couleur vive, variant entre le jaune clair, l'orange et le jaunegris clair. Elles sont en général insolubles dans l'eau, excepté celle de l'acide malonique, qui se dissout dans l'eau chaude, très peu solubles dans l'alcool froid, un peu plus dans l'alcool chaud. En général, elles sont toutes pratiquement insolubles dans les dissolvants neutres courants et facilement solubles dans la pyridine chaude, dont on peut aisément les isoler bien cristallisées de leur dissolution par addition d'alcool. Elles se dissolvent dans la soude en donnant une coloration grise et reprécipitent par addition d'acide.

Toutes ces hydrazones présentent des points de fusion mal définis, la fusion s'accompagnant d'une décomposition et les intervalles de température entre les différents points étant relativement petits.

Le seul dérivé préparé au laboratoire a été la 2-4 dinitrophénylhydrazone de l'acide formique.

TABEAU XI. — *Points de fusion des 2-4 dinitrophénylhydrazones des acides.*

Acide formique.....	183°-184° (22) 183°-184°
Acide acétique.....	193°-194° (73) 197°-198° (28) 196°-197° (29)
Acide monochloracétique.....	199°-200° (22)
Acide stéarique.....	120° (22)
Acide oxalique.....	292° (73)
Acide malonique.....	198° (22)
Acide succinique.....	269°-270° (22)
Acide glutarique.....	253°-254° (22)
Acide adipique.....	250°-251° (22)
Acide benzoïque.....	206°-207° (29)
Acide phénylacétique.....	177° (22)
Acide hydrocinnamique.....	196°-197° (22)
Acide picrique.....	226°-227° (29)
Acide phtalique.....	268°-269° (22)
Acide phtalamique.....	298°-299° (22)
Acide 3-nitrophtalique.....	249°-250° (22)
Acide 3-6-dioxyphthalique.....	277°-278° (22)

Sur le tableau XI, nous avons porté les points de fusion de ces différentes hydrazones données dans la littérature, ainsi que celui déterminé par nous pour le dérivé de l'acide formique.

CONCLUSIONS

Les 2-4 dinitrophénylhydrazones des acides ne semblent pas présenter un grand intérêt pratique. En effet :

1° Leur obtention est relativement difficile en comparaison de celle des dérivés des aldéhydes et des cétones.

2° Les points de fusion peu nets, souvent précédés d'un ramollissement ou d'une décomposition et le faible intervalle qui les sépare les uns des autres pour certains dérivés, ne permettent pas une identification bien précise des acides entrés dans ces combinaisons.

CONCLUSION

Au cours de ce travail, nous avons :

1° Très rapidement résumé les travaux antérieurs sur les 2-4 dinitrophénylhydrazones et l'application pratique de la formation de ces dérivés.

2° Rassemblé sur des tableaux répartis dans les chapitres successifs relatifs aux hydrazones des aldéhydes, cétones et acides, tous les points de fusion relevés dans la littérature, auxquels nous avons ajouté ceux déterminés par nous au laboratoire. Nous avons remarqué qu'il existe parfois un désaccord assez grand entre les points de fusion d'une même hydrazone donnés par les différents auteurs.

3° Essayé d'étendre le dosage de l'aldéhyde benzoïque, expérimenté jusqu'alors sur des simples solutions aqueuses de cet aldéhyde, à l'essai des eaux de laurier-cerise. Nous avons abouti à un échec que nous attribuons à la stabilité du nitrile phénylglycolique en milieu acide, celui-ci dans ces conditions ne libérerait qu'une partie de son aldéhyde et ainsi serait expliqué le faible rendement en hydrazone obtenu avec la 2-4 dinitrophénylhydrazine.

4° Dosé : a) l'aldéhyde cinnamique à l'état de 2-4 dinitrophénylhydrazone dans ses solutions aqueuses et les préparations galéniques qui en contenaient ; les résultats se sont révélés, dans l'ensemble, satisfaisants.

b) Parmi les cétones, le camphre. Le procédé par la 2-4 dinitrophénylhydrazine est certainement un des plus satisfaisants à l'heure actuelle.

5^o Essayé de doser la santonine, qui n'a pas semblé, comme le laissaient supposer les travaux de FERNANDEZ et SOCIAS [35], pouvoir être dosée dans le semen-contrà à l'état de 2-4 dinitrophénylhydrazone, l'artémisine contenue également dans cette drogue possédant une fonction cétone capable de réagir avec la 2-4 dinitrophénylhydrazine et provoquant une notable erreur par excès.

La 2-4 dinitrophénylhydrazine peut rendre de grands services dans l'essai des préparations galéniques. Elle possède en effet de nombreux avantages : une bonne conservation, une manipulation aisée, un poids moléculaire élevé et une aptitude réactionnelle avec les composés carbonylés aboutissant à des produits bien cristallisés, de points de fusion nets et se prêtant à des dosages pondéraux.

Par contre, il faut signaler deux défauts importants : le manque de spécificité de ce réactif, dont un exemple est donné dans l'essai du semen-contrà et la faible solubilité de ce composé qui ne permet de l'employer qu'en solutions très acides.

Vu : le Doyen,
A. DAMIENS.

Vu : le Président de la thèse
A. GORIS.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

1. ALLEN (C. F. H.). — The identification of carbonyl compounds by use of 2-4-dinitrophénylhydrazine. *J. Am. Chem. Soc.*, 1930, **52**, 2955-2959.
2. ALLEN (C. F. H.) and RICHMOND (J. H.). — Limitations of 2-4 dinitrophénylhydrazine as a reagent for carbonyl compounds. *J. Org. Chem.*, 1937, **2**, 222-226 in *Chem. Abstr.*, 1938, **32**, 448-449.
3. ALLEN (C. F. H.), YOUNG (D. M.) and GILBERT (M. R.). — Indole formation from pyrroles. *J. Org. Chem.*, 1937, **2**, 235-244 in *Chem. Abstr.*, 1938, **32**, 938.
4. ASTRUC (A.) et JUILLET (A.). — Quelques observations sur la solubilité des constituants de l'eau de laurier-cerise. *J. Pharm. Chim.* (7), 1913, **8**, 164-166.
5. BACKES (M.). — Action de l'oxychlorure de phosphore sur quelques aldéhydes. *Compt. rend.*, 1933, **196**, 277-279.
6. BARRENSCHEEN (H. K.) und BRAUN (K.). — Farb und Fällungsreaktionen des Methylglyoxals. *Biochem. Z.*, 1931, **233**, 296-304.
7. BARRENSCHEEN (H. K.) und DREGUSS (M.). — Eine Kolorimetrische Mikromethode zur Bestimmung des Methylglyoxals. *Biochem. Z.*, 1931, **233**, 305-310.
8. BIRCH (H. F.) and ROBERTSON (A.). — Usnic acid Part VI. The Synthesis of O. Dimethylpyrourusnic Acid. *J. Chem. Soc.*, 1938, 306-309.
9. BLANKSMA (J. J.) et WACKERS (M. L.). — Derivatives of α -(2-4 dinitrophenyl)- α méthylhydrazine. *Rec. Trav. Chim.*, 1936, **55**, 655-660.
10. BOUGAULT (J.) et LEROY (B. L.). — Dosage du camphre synthétique dans ses préparations pharmaceutiques. *J. Pharm. Chim.* (8), 1928, **8**, 49-55.
11. BRADY (O. L.). — The use of 2-4 dinitrophenylhydrazine as a

- reagent for carbonyl compounds. *J. Chem. Soc.*, 1931, **134**, 756-759.
12. BRADY (O. L.) and ELSMIE (G. V.). — The use of 2-4 dinitrophenylhydrazine as a reagent for aldehydes and ketones. *Analyst*, 1926, **51**, 77-78.
 13. BRADY (O. L.) and PEAKIN (F. H.). — The action of Semi-carbazide Hydrochloride and of 2-4 Dinitrophenylhydrazine Hydrochloride on Aldoximes and their derivatives. *J. Chem. Soc.*, 1929, **132**, 478-479.
 14. BREDERECK (H.). — Uber Isomere Dinitrophenylhydrazone. *Ber.*, 1932, **65**, 1833-1838.
 15. BRYANT (W. M. D.). — Optical properties of some derivatives of lower aliphatic alcohols and aldehydes. *J. Am. Chem. Soc.*, 1932, **54**, 3758-3765.
 16. BRYANT (W. M. D.). — Optical cristallography of Acetaldehyde 2-4 dinitrophenylhydrazone. *J. Am. Chem. Soc.*, 1933, **55**, 3201-3207.
 17. BRYANT (W. M. D.). — Polymorphism of Acetaldehyde 2-4 dinitrophenylhydrazone. *J. Am. Chem. Soc.*, 1936, **58**, 2335.
 18. BULOW (C.). — A new method of detecting and estimating small amounts of acetone, in KAHLENBERG (L.). *Science*, 1925, **61**, 344.
 19. BULOW (C.) und SEIDEL (F.). — Uber die Umsetzungen des Chloracetone 2-4 dinitrophenylhydrazone. *Ann. Chem.*, 1924, **439**, 48-58.
 20. CAMPBELL (N. R.). — The use of 2-4 dinitrophenylhydrazine as a reagent for carbonyl compounds. *Analyst*, 1936, **61**, 391-395.
 21. CASTILLO COFIÑO (M.). — Contribucion al estudio de la 2-4 dinitrofenilhidracina como reactivo de compuestos carbonilicos. *Tesis Doctoral*, Madrid, 1934.
 22. CEREZO (J.) y OLAY (E.). — 2-4 Dinitrofenilhidracidas. *Anales Soc. española Fis. Quim.*, 1934, **32**, 1090-1099.
 23. CHARONNAT (R.). — Les principes actifs du chrysanthème insecticide. *Revue. Bull. Sc. Pharm.*, 1925, **32**, 86-102.
 24. CHATTAWAY (F. D.) and CLEMO (G. R.). — The relationship between Colour and Constitution in the Nitrobenzaldehyde hydrazones. *J. Chem. Soc.*, 1923, **123**, 3041-3062.
 25. CLEMO (G. R.). — β -santonin. *J. Chem. Soc.*, 1934, **137**, 1343-1346.

26. CLIFT (F. B.) and COOK (R. P.). — The 2-4 Dinitrophenylhydrazones of some Ketonic acids of biological importance. *Biochem. J.*, 1932, **26**, 1800-1803.
27. COLES (H. W.) and DODDS (M. L.). — Alpha-Naphtaldehyde and certain of its derivatives. *J. Am. Chem. Soc.*, 1938, **60**, 853-854.
28. CURTIUS (T.) und DEDICHEN (G. M.). — Synthesen von Benzoylhydrazinen mittelst Hydrazinhydrat. *J. Prakt. Chem.*, 1894, **50**, 241-274.
29. CURTIUS (T.) und MAYER (M.). — Die Einwirkung von Hydrazinhydrat auf Nitroverbindungen; Über die Einwirkung von Hydrazinhydrat auf 1-2-4 Dinitrophenylhydrazin. *J. prakt. Chem.*, 1907, **76**, 369-400.
30. DENNER (C.). — Ueber die quantitative Bestimmung des Benzaldehyds in Bittermandelwasser. *Pharm. Centralh.*, 1887, **28**, 526-527.
31. DENNIS (L. M.) and SHELTON (R. S.). — An apparatus for the determination of Melting Points. *J. Am. Soc.*, 1930, **52**, 3128-3132.
32. DRUMM (P. J.), SCARBOROUGH (H.) and STEWART (C. P.). — The chemical identification of ascorbic acid in urine. *Biochem. J.*, 1937, **31**, 1874-1878.
33. DYSON (P.) and HAMMICK (D. L. L.). — Experiments on the Mechanism of Decarboxylation. Part I. Decomposition of Quinaldinic and iso Quinaldinic Acids in the Presence of Compounds containing Carbonyl Groups. *J. Chem. Soc.*, 1937, 1724-1725.
34. FERNANDEZ (O.) y CASTILLO (M.). — Nuevas aportaciones al empleo de la 2-4 Dinitrofenilhidracina. *Anales Soc. Española Fis. Quim.*, 1935, **33**, 81-89.
35. FERNANDEZ (O.) et SOCIAS (L.). — Dosage de la santonine par la 2-4 dinitrophénylhydrazine. *J. Pharm. Chim.* (8), 1932, **16**, 49-55.
36. FERNANDEZ (O.), SOCIAS (L.) y TORRES (C.). — La 2-4 Dinitrofenilhidracina en la determinacion cuantitativa de compuestos carbonilicos. *Anales Soc. Española Fis. Quim.*, 1932, **30**, 37-49.
37. GOLSE (J.). — Nouveau procédé de dosage de l'acide cyanhydrique et de l'aldéhyde benzoïque dans les kirschs. *J. Pharm. Chim.* (7), 1915, **12**, 44-56.
38. GRASSI-CRISTALDI (G.). — Sulla Santoninifenilhidrazina et sui

- prodotti di riduzione Iposantonina ed Iso-iposantonina. *Gazz. Chim. Ital.*, 1889, **19**, 382-395.
39. GUCCI (P.). — Ricerche sopra la santoninossima e suoi derivati. *Gazz. Chim. Ital.*, 1889, **19**, 367-381.
40. GUILLAUME (A.) et DUVAL (G.). — Etude comparative des méthodes de dosage de l'aldéhyde benzoïque dans l'eau distillée de laurier-cerise. *Bull. Sc. Pharm.*, 1936, **43**, 105-114.
41. HABERLAND (G.) und KLEINERT (G.). — Synthese des 5, 6, 7, 8-Tetrahydro-5-oxo-9-oxy-phenanthrens. *Ber.*, 1938, **71 B**, 470-473.
42. HAMPSHIRE (C. H.) and PAGE (G. R.). — The determination of Camphor in Galenicals by means of 2-4 Dinitrophenylhydrazine. *Quart. J. Pharm. and Pharmacol.*, 1934, **7**, 558-564.
43. HENRARD (L.). — Recherches sur l'eau de laurier-cerise. Incompatibilité avec le chlorhydrate de morphine. Falsification par dilution suivie du renforcement du titre en HCN ou par soustraction d'essence. *Annal. Pharm. Ranw.*, 1906, **15**, 529-543.
44. HERBERT (R. W.), HIRST (E. L.), PERCIVAL (E. G. V.), REYNOLDS (R. J. W.) and SMITH (F.). — The constitution of ascorbic acid. *J. Chem. Soc.*, 1933, **136**, 1270-1290.
45. HERISSEY (H.). — Sur le dosage de petites quantités d'aldéhyde benzoïque. *J. Pharm. Chim.* (6), 1906, **23**, 60-65.
46. HINSBERG (K.) und AMMON (R.). — Versuche über den chemischen Nachweis der Ascorbinsäure im Urin mit 2-4 Dinitrophenylhydrazin. *Biochem. Z.*, 1936, **288**, 102-109.
47. HOUGHTON (R. E.). — Studies in the use of 2-4 Dinitrophenylhydrazine as a quantitative reagent for carbonyl compounds : I. Benzaldehyde. *Amer. J. Pharm.*, 1934, **106**, 62-64.
48. HUBER (W.). — Ueber einige synthetische Versuche an Polyterpenen. *Ber.*, 1938, **71 B**, 725-734.
49. HUNTER (M. J.), WRIGHT (G. F.) und HIBBERT (H.). — Studien über lignin und verwandte Substanzen, XXX. Mitteil : Die durch Säuren hervorgerufene Formaldehyd-Abspaltung aus Lignin. *Ber.*, 1938, **71 B**, 734-745.
50. IDDLES (H. A.) and JACKSON (C. E.). — Determination of Carbonyl compounds by Means of 2-4 Dinitrophenylhydrazine. *Ind. Eng. Chem.*, 1934, **6**, 454-456.
51. INGOLD (C. K.), PRITCHARD (G. J.) and SMITH (H. G.). — The

modes of addition to conjugated unsaturated systems
Part VI. Addition of Halogens and Hydrogen Halides to
Conjugated Unsaturated Carboxylic Acids and Esters.
J. Chem. Soc., 1934, **137**, 79-86.

52. JANOT (M. M.) et CIONGA (Em.). — Dosage de la pyrrol- α -méthylcétone, principe actif de la valériane, à l'état de 2-4 dinitrophénylhydrazone. *Bull. Sc. Pharm.*, 1935, **42**, 349-351.
53. JANOT (M. M.) et ESTÈVE (Ch.). — Dosage pondéral de la santonine dans le semen contra (2^e mémoire). *Bull. Sc. Pharm.*, 1933, **40**, 280-286.
54. JANOT (M. M.) et MOUTON (M.). — Dosage du camphre à l'état de 2-4 Dinitrophénylhydrazone dans les teintures de camphre concentrée et faible. *J. Pharm. Chim. (6)*, 1936, **23**, 547-549.
55. JANOT (M. M.) et MOUTON (M.). — Dosage pondéral de la santonine dans le semen contra (3^e mémoire). Emploi de la 2-4 dinitrophénylhydrazine. *Bull. Sc. Pharm.*, 1936, **43**, 708-712.
56. JANOT (M. M.) et MOUTON (R.). — Dosage pondéral de la santonine dans le semen contra « *Artemisia Maritima* » L. (1^{er} mémoire). *Bull. Sc. Pharm.*, 1930, **37**, 337-347.
57. KILLEN MACBETH (A.) and PRICE (J. R.). — The action of base on Nitrophenylhydrazines : 2-4 Dinitrophenylhydrazine. *J. Chem. Soc.*, 1934, **137**, 1637.
58. KILLEN MACBETH (A.) and PRICE (J. R.). — The action of titanous chloride on Nitrophenylhydrazones : paranitro and 2-4 dinitrophenylhydrazones. *J. Chem. Soc.*, 1935, **138**, 151-153.
59. KILLEN MACBETH (A.) and PRICE (J. R.). — The absorption Spectra of Nitrophenylhydrazine. *J. Chem. Soc.*, 1935, **138**, 1563-1567.
60. KILLEN MACBETH (A.) and PRICE (J. R.). — Action of base on nitrophenylhydrazones. *J. Chem. Soc.*, 1937, 982-984.
61. KREBS (H. A.). — Weitere Untersuchungen über den Abbau der Aminosäuren im Tierkörper. *Zeitschr. Physiol. Chem.*, 1933, **218**, 157-159.
62. KREBS (H. A.). — Microdetermination of α Ketoglutaric acid. *Biochem. J.*, 1938, **32**, 108-112.
63. KRUSIUS (F. E.). — A method for the determination of pyruvic and α ketoglutaric acids in urine. *Suomen Kemistilehti*,

- 1938, **11 B**, 10 (*in german*) in *Chem. Abstr.*, 1938, **32**, 3442.
64. LIBBRECHT (W.). — Une réaction simple permettant de déceler l'acétonurie. *J. Pharm. Belg.*, 1937, **19**, 859.
65. LUTZ (R. E.) and WOOD (J. L.). — The 1-4 Dimesitylbutanones. *J. Am. Chem. Soc.*, 1938, **60**, 713-716.
66. Mc KENZIE (A.) und DUTHIE WOOD (A.). — Eliminierung der Aminogruppe aus tertiären Amino-alkoholen. IX. Mitteil: Die Semipinakolin — Desaminierung von Isomeren α und β Amino-alkoholen. *Ber.*, 1938, **71 B**, 358-365.
67. MORVILLEZ (F.) et DESFOSSEZ. — Essai de l'eau de laurier-cerise: Sur la teneur en aldéhyde benzoïque. *J. Pharm. Chim.* (8), 1927, **6**, 204-210.
68. MOZINGO (R.) and ADKINS (H.). — Hydrogenation of Pyrones. *J. Am. Chem. Soc.*, 1938, **60**, 669-675.
69. MYTTENAERE (F. DE). — Le dosage de l'essence dans l'eau de laurier-cerise. *Rev. Pharm. Flandres*, 1912, **28**, 65-76.
70. NEUBERG (C.) und KOBEL (M.). — Die desmolytische Bildung von Methylglyoxal durch Hefenenzym. *Biochem. Z.*, 1928, **203**, 463-468.
71. NEWMAN (M. S.) and ORCHIN (M.). — The synthesis of 7-chloro-10-methyl-1,2-benzenthracène and Related Compounds. *J. Am. Chem. Soc.*, 1938, **60**, 586-589.
72. PI-SUNER (A.) und FARRAN (M.). — Über die anwesenheit des Methylglyoxals im Harn. *Biochem. Z.*, 1932, **256**, 241-251.
73. PURGOTTI (A.). — I. Sulla 2-4 dinitro-fenil-idrazina e sulla picrilidrazina e loro derivati. II. Azione dell'idrato d'idrazina sul cloranile. *Gazz. Chim. Ital.*, 1894, **24**, 554-584.
74. RODUTA (F. L.) and QUIBILAN (G.). — Condensation reactions of 2-4 dinitrophenylhydrazine. *Rev. Filipina med. farm.*, 1936, **27**, 123-130 in *Chem. Abstr.*, 1937, **31**, 98.
75. RUBIN (N.) and BLOOM (A.). — A note for the determination of vanillin with 2-4 dinitrophenylhydrazine. *Amer. J. Pharm.*, 1936, **108**, 387-388.
76. SIMON (E.). — Bestimmung von Furfurol und MethylFurfurol als 2-4 dinitrophenylhydrazon. *Biochem. Z.*, 1932, **247**, 171-177.
77. SIMON (E.) und NEUBERG (C.). — Quantitative Bestimmung von Methylglyoxal, Brenztraubensäure nebst Acetaldehyd für sich und im gemisch sowie gleichzeitige Bestimmung von Milchsäure in Gegenwart der genannten Stoffe

- und in einer Materialprobe. *Biochem. Z.*, 1931, **232**, 479-484.
78. SMITH (T. and H.). — Two new crystalline principles from Indian species of *Artemisia*. *Pharm. J.*, 1935, **134**, 3-5.
79. STEWART (C. P.), SCARBOROUGH (H.) and DRUMM (P. J.). — Isolation of Ascorbic acid from urin. *Nature*, 1937, **140**, 282.
80. STRAIN (H. H.). — Carotene. V. Formation of Gericonic acid by ozonisation of Carotene, Dehydrocarotene, and related compounds. *J. Biol. Chem.*, 1933, **102**, 137-150.
81. STRAIN (H. H.). — Ozonisation of Lycopene. Formation of Levulinic Acid and Levulinic Aldehyde. *J. Biol. Chem.*, 1933, **102**, 151-155.
82. STRAIN (H. H.). — 3-Nitrobenzohydrazones, 2-4 Dinitrophenylhydrazones and the Separation of Hydrazones by Adsorption. *J. Am. Chem. Soc.*, 1935, **57**, 758-761.
83. TETTWEILER (K.), ENGEL (O.) und WEDEKIND (E.). — Ueber die Konstitution des Artemisins. *Ann. Chem.*, 1932, **492**, 105-128.
84. TORRES (C.) and BROSA (S.). — The use of 2-4 dinitrophenylhydrazine in the determination of the carbonyl compounds. *Anales Soc. Española Fis. Quim.*, 1933, **31**, 34-36 in *Chem. Abstr.*, 1933, **27**, 1590.
85. TORRES (C.) and BROSA (S.). — The reaction between chloral and phenylhydrazine. I., *Anales Soc. Española Fis. Quim.*, 1934, **32**, 509-518 in *Chem. Abstr.*, 1934, **28**, 6104.
86. VAN ITALLIE (L.). — L'eau de laurier-cerise. *J. Pharm. Chim.* (8), 1935, **22**, 452-454.
87. WEIL-MALHERBE (H.) and KREBS (H. A.). — Metabolism of Amino-acids. V. The conversion of proline into glutaric acid in kidney. *Biochem. J.*, 1935, **29**, 2077-2081.
88. WEIL-MALHERBE (H.). — Studies on brain metabolism. III. The Anaerobic dismutation of α Keto-Acids. *Biochem. J.*, 1937, **31**, 2202-2215.
89. WIRTH (P. H.). — Untersuchungen über Bläusäure-Benzaldehydlösungen in Verbindung mit Kirschchlorbeerwasser. *Arch. der. Pharm.*, 1911, **249**, 382-407.
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION.....	7
Préparation de la 2-4 dinitrophénylhydrazine.....	9
CHAPITRE I. — 2-4 dinitrophénylhydrazones. Généralités.....	13
<i>Première partie :</i>	
1. Mode de formation des 2-4 dinitrophénylhydrazones.....	13
2. Préparation des 2-4 dinitrophénylhydrazones.....	16
3. Purification des 2-4 dinitrophénylhydrazones.....	18
4. Séparation des 2-4 dinitrophénylhydrazones.....	19
5. Régénération du composé carbonylé.....	20
<i>Deuxième partie :</i>	
Caractères des 2-4 dinitrophénylhydrazones.....	20
CHAPITRE II. — 2-4 dinitrophénylhydrazones des aldéhydes....	22
Etude du dosage de l'aldéhyde benzoïque, à l'état de 2-4 dinitrophénylhydrazone.....	28
Etude du dosage de l'aldéhyde cinnamique, à l'état de 2-4 dinitrophénylhydrazone.....	46
CHAPITRE III. — 2-4 dinitrophénylhydrazones des cétones.....	54
Etude du dosage du camphre à l'état de 2-4 dinitrophénylhydrazone.....	61
Etude du dosage de la santonine à l'état de 2-4 dinitrophénylhydrazone dans le semen-contra.....	65
CHAPITRE IV. — 2-4 dinitrophénylhydrazones des acides.....	71
CONCLUSION.....	74
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE.....	76

TABLEAUX

TABLEAU I :	Points de fusion des 2-4 dinitrophénylhydrazones des aldéhydes, acides aldéhydes et aldols de la série grasse	23
— II :	Points de fusion des 2-4 dinitrophénylhydrazones des aldéhydes de la série cyclique	24

TABLEAU VIII : Points de fusion des 2-4 dinitrophénylhydrazones des cétones et acides cétoniques de la série grasse		55
—	IX : Points de fusion des 2-4 dinitrophénylhydrazones des cétones de la série cyclique	56
—	X : Points de fusion des 2-4 dinitrophénylhydrazones des cétones des séries hydrocyclique et hétérocyclique	57
—	XI : Points de fusion des 2-4 dinitrophénylhydrazones des acides	73

